

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1920-1921. — N° 204

L'ADRÉNALINE SYNTHÉTIQUE RACÉMIQUE ET SON CHLORHYDRATE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Avril 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre MAURIN

Né le 1^{er} juillet 1893, à Yssingéaux (Haute-Loire).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Avril 1921

L'ADRÉNALINE
SYNTHÉTIQUE RACÉMIQUE
ET SON CHLORHYDRATE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. LÉPINE. DOYEN.
ROQUE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
	ROQUE
Cliniques chirurgicales	BARD
	TIXIER
Clinique obstétricale et Accouchements.	BLRARD
Clinique ophtalmologique	FABRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	ROLLET
Clinique neurologique et psychiatrique.	NICOLAS
Clinique des maladies des enfants.	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des femmes.	WEILL
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	POLLOSSON (A.)
Clinique des maladies des voies urinaires.	LANNOIS.
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.	ROCHET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique	CLUZET
Chimie organique et Toxicologie.	HUGOUNENQ
Matière médicale et Botanique.	MOREL
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREAU
Anatomie	GUIART
Anatomie générale et Histologie.	LATARJET
Physiologie	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutiques générales.	COLLET
Anatomie pathologique	MOURIQUAND
Médecine opératoire.	PAVIOT
Médecine expérimentale et comparée.	VILLARD
Médecine légale	ARLOING (F.)
Hygiène	ETIENNE MARTIN
Thérapeutique	COURMONT (P.)
Pharmacologie	PIC
	FLORENCE (A.)

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
Chimie minérale.	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIÉRY	FLORENCE (G.)	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROLLET, *Président* ; SARVONAT, *Assesseur* ;
MM. ROUBIER, et MURARD, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1920-1921. — N° 204

L'ADRÉNALINE SYNTHÉTIQUE RACÉMIQUE ET SON CHLORHYDRATE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Avril 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre MAURIN

Né, le 1^{er} juillet 1893, à Yssingeaux (Haute-Loire).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Avril 1921

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En humble témoignage de ma profonde
affection et de toute ma reconnaissance.

A MA SŒUR

A MA CHÈRE FIANCÉE

A MON ONCLE LE DOCTEUR MAURIN

Professeur de Clinique médicale de l'Ecole de Clermont-Ferrand.

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MES CAMARADES TUÉS A L'ENNEMI

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, nous tenons à remercier ceux qui ont contribué à son élaboration. Le professeur agrégé SARVONAT, qui nous a inspiré cette thèse, a bien voulu nous aider de ses conseils et diriger nos travaux; qu'il reçoive ici l'assurance de notre profonde reconnaissance. M. le professeur de clinique ophtalmologique ROLLET, qui nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse et qui nous a toujours accueilli avec la plus aimable bienveillance dans son service.

M. le professeur de clinique d'oto-rhino-laryngologie LANNOIS, M. le Dr GOULLIoud, chirurgien en chef de l'Hôpital Saint-Joseph; MM. les Drs ROUBIER, médecin des Hôpitaux, professeur agrégé; REBATTU, médecin des Hôpitaux; DUMAS, médecin des Hôpitaux, nous ont indiqué un certain nombre de malades chez lesquels nous avons pu étudier le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique. Nous les en remercions.

Nous n'aurions garde d'oublier tous nos maîtres des Hôpitaux qui ont contribué à notre formation professionnelle. Les cours de séméiologie que nous avons

suivis chez M. le professeur TEISSIER, nous ont été d'un précieux secours pendant toute la durée de nos études.

Dans les services du professeur ROCHET, professeur de clinique urologique, chirurgien major de l'Antiquaille ; du D^r BONNET, médecin des Hôpitaux ; des D^{rs} SAVY, CADE, FAVRE, médecins des Hôpitaux, professeurs agrégés, nous avons bénéficié des enseignements recherchés de ces maîtres.

L'ADRÉNALINE SYNTHÉTIQUE RACÉMIQUE ET SON CHLORHYDRATE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER HISTORIQUE DE L'ADRÉNALINE ET INTRODUCTION

C'est en 1901 que TAKAMINE et ALDRICH ont extrait des capsules surrénales une substance azotée, cristallisable, lévogyre, assez soluble dans l'eau chaude et susceptible de se combiner aux acides pour former des sels : l'*adrénaline*.

La découverte presque simultanée des deux chimistes était l'aboutissant d'une longue série d'études entreprises depuis près d'un demi-siècle.

Successivement, en effet, cliniciens, physiologistes et chimistes s'étaient attachés, dans la mesure de leurs moyens, et chacun se plaçant à son point de vue propre, à élucider le rôle des surrénales.

Si bien qu'on peut diviser, d'une façon un peu artificielle il est vrai, l'historique des recherches sur les

capsules surrénales, question liée à celle de l'adrénaline, en trois périodes distinctes : d'abord une *période clinique*, puis une *période physiologique*, enfin une *période chimique*; celle qui allait voir réaliser la découverte, puis la synthèse de l'adrénaline.

1° *Période clinique*. — Les surrénales avaient été découvertes en 1554 par EUSTACHI, mais jusqu'au milieu du XIX^e siècle on ignorait tout, et de leurs fonctions, et de leur pathologie. En 1885, un médecin anglais, ADDISON, décrivit dans un mémoire fondamental le syndrome qui depuis porte son nom. Basé sur onze observations, toutes suivies d'autopsie, ce travail établissait en outre l'existence d'une relation entre les symptômes curieux observés chez ces malades : asthénie, mélanodermie, hypotension, et une lésion des capsules surrénales.

Bientôt les cas se multiplièrent, en France : TROUSSEAU, GROMIER (de Lyon), apportent de nouveaux faits. Si bien que peu de temps après la découverte d'ADDISON, HUTCHINSON avait déjà réuni vingt-cinq observations de peau bronzée *bronzed skinn* coïncidant avec des lésions diverses des capsules.

Les surrénales commençaient à avoir une histoire clinique. Les travaux des médecins se sont poursuivis depuis lors; ils se poursuivent encore à l'heure actuelle. Dans la plupart des états toxi-infectieux les auteurs décrivent, à la suite d'OPPENHEIM et de SERGENT, des insuffisances plus ou moins caractérisées des capsules surrénales et les formes frustres de cette affection semblent se multiplier et se rencontrer à chaque

instant dans la pathologie et la clinique. Pourtant les physiologistes prenaient pendant ce temps, dans l'étude de cette question, une part prépondérante, en substituant à la simple observation clinique le procédé plus scientifique de l'observation provoquée de l'expérimentation.

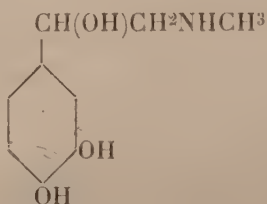
2° Période physiologique. — BROWN-SÉQUARD proscrit de France au moment du coup d'Etat du 2 décembre vivait à Londres quand ADDISON publia son premier travail. Le mémoire du médecin anglais frappa vivement son attention, et, dès 1856, il démontra par des expériences sur les animaux que l'ablation bilatérale des capsules entraîne la mort; ces notions furent précisées, développées et complétées par la suite par BROWN-SÉQUARD lui-même et par nombre d'auteurs, parmi lesquels : LANGLOIS, ABELOUS, ANDERSON.

VULPIAN avait déjà démontré, en 1856, que la substance médullaire de la surrénale donne, avec le perchlorure de fer dilué, une coloration brun verdâtre; le fait était resté sans explication. PELLACINI, en 1879, a montré l'action hypertensive des extraits.

OLIVER et SCHOEFFER, en 1895, font faire à la question un nouveau pas en avant; ils constatent que les capsules traitées par l'eau fournissent un extrait qui, injecté dans les veines, ralentit le cœur et élève la pression artérielle. Ces notions se complètent dans les années qui suivent. On découvre en outre que l'extrait surrénal jouit de propriétés vaso-constrictives locales et puissantes. Déjà on entrevoit son utilisation en thérapeutique.

3° *Période chimique.* — ABEL et Von FÜRTH cherchent, en 1897 et 1898, à isoler la substance active.

TAKAMINE et ALDRICH, en 1901, isolent un corps cristallisé, chimiquement défini, possédant une grande partie des propriétés de l'extrait surrénal. Ce corps répondait à la formule brute : $C^9 H^{13} O^3 Az$; c'était l'adrénaline. L'isolement a permis de fixer sa constitution et de la regarder comme la : 1-3-4 *Dioxyphényléthanolméthylamine*.



L'adrénaline une fois isolée, on cherche à reproduire par la synthèse, soit le corps lui-même (STOLZ), soit des corps voisins jouissant plus ou moins des mêmes propriétés (MANNICH et JACOBSON et TIFFENEAU).

L'étude des surrénales entraine dans la phase chimique.

Pourtant, dans la fonction des capsules, bien des points sont encore obscurs. L'adrénaline est-elle le produit, ou plutôt un des produits de sécrétion de la médullo-surrénale, comme l'enseignent les classiques? N'est-elle, au contraire, comme le veulent MM. GLEY et QUINQUAUD qu'un simple produit d'excrétion sans influence physiologique habituelle?

Ces considérations dépassent l'objet de notre étude.

Pour nous, l'adrénaline est un médicament précieux; nous ne voulons le considérer qu'à ce point de vue.

Mais l'adrénaline extraite des glandes surrénales est un produit assez altérable, peut-être à cause des impuretés organiques qu'il renferme. Les médecins se plaignent quelquefois de son activité variable d'un échantillon à l'autre; enfin ajoutons à cela la difficulté de se procurer la matière première, la curiosité bien naturelle de reproduire par synthèse un des produits les plus actifs de l'organisme vivant et l'on comprend pour toutes ces raisons que les chimistes se soient efforcés de réaliser la préparation artificielle de ce corps et de créer des dérivés plus stables et plus maniables.

C'est à l'étude chimique et clinique d'un de ces dérivés, le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique qu'est consacré ce travail.

CHAPITRE II

CHIMIE

Nous avons déjà vu qu'en 1856, VULPIAN avait découvert que les surrénales renfermaient une substance douée de réactions colorées caractéristiques. En 1857, WIRCHOW confirma les données de Vulpian, montra que ces réactions se passent au niveau de la substance médullaire et qu'on peut les retrouver sur des coupes microscopiques. Pour lui, la substance chromogène est identique à celle qui verdit sous l'influence des sels de fer et elle est localisée dans la substance intercellulaire.

En 1885, KRUCKENBERG appuya sur ce fait important que le chromogène des surrénales se rapproche par certaines propriétés de la pyrocatechine et BRUNNER admit l'identité de ces deux substances.

Quand OLIVER et SCHAEFER eurent mis en évidence l'action des extraits de substance médullaire sur l'appareil vasculaire, MOORE montra l'identité de la substance hypertensive avec le chromogène et fit en même temps remarquer que cette action pharmacologique

était tout à fait différente de celle de la pyrocatéchine. S. FRÄNKEL émit en 1896 l'idée que la substance hypertensive était un dérivé de l'orthodioxypénol.

Après les travaux de FÜRTH et ABEL ce fut TAKAMINE qui, en 1901, obtint pour la première fois l'adrénaline cristallisée. L'isolement de l'adrénaline, à partir des capsules surrénales, repose sur la propriété qu'a ce corps de se dissoudre dans l'eau acidulée ou dans l'alcool dilué. Dans les extraits surrénaux, on élimine les substances étrangères par l'acétate de plomb qui ne précipite pas l'adrénaline. Le filtrat est débarrassé du plomb, concentré, et laisse déposer l'adrénaline pure par précipitation à l'aide de l'ammoniaque (BERTRAND, ABEL, PAULY, HOFMEISTER, VON FÜRTH).

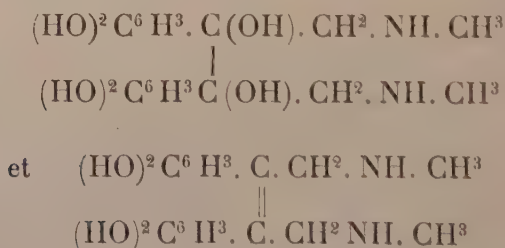
L'adrénaline naturelle forme de petites aiguilles prismatiques ou des écailles rhombiques qui s'agglomèrent en amas cristallin; elle fond à 210 degrés, se dissout difficilement dans l'eau froide, plus facilement à chaud; elle se dissout facilement dans les acides dilués en formant des sels; sa réaction au papier de tournesol est faiblement alcaline. Dans l'alcool, elle est difficilement soluble; insoluble dans le chloroforme, l'alcool amylique, le sulfure de carbone, l'éther, l'acétone, l'éther de pétrole. Grâce à sa fonction phénolique elle se dissout dans les alcalis caustiques; en raison de cette même fonction, elle est insoluble dans les carbonates alcalins et l'ammoniaque. Elle n'est pas précipitée par l'iodure de mercure et de potassium, l'acide picrique, le tannin, les acides phosphomolybdique et phosphotungstique; elle réduit la liqueur de Fehling et le nitrate d'argent ammoniacal.

Les sels de l'adrénaline optiquement actifs qui ont été obtenus jusqu'à ce jour cristallisent difficilement : les mieux étudiés ont été le bitartrate et le borate (FLAÉCHER).

La formule de constitution de l'adrénaline montre que ce corps est un dérivé de la pyrocatechine. Cette constitution nous permet de comprendre certaines de ses réactions : sa solution aqueuse neutre donne avec le perchlorure de fer une belle coloration vert émeraude, qui, par addition ménagée de soude, vire au bleu ; un excès d'alcali la colore en rose.

L'adrénaline est très sensible aux agents oxydants.

L'oxygène de l'air suffit à donner à ses solutions une faible coloration rose ; son oxydabilité augmente considérablement en milieu alcalin (VENTUROLI et GALLERANI) et diminue par contre en milieu acide. La sensibilité de l'adrénaline aux agents oxydants, en milieu alcalin, serait due, d'après Löw, aux réactions du groupe oxyméthylène qui permettent la production de produits de condensation du type suivant :



qui se transforment finalement en méthylaminoacéto-pyrocatechine.

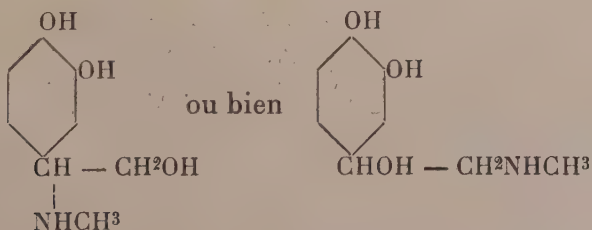
Les solutions d'adrénaline ne se conservent bien qu'en milieu acide. Les différents agents oxydants :

iode, chlore, brome, persulfate de potasse, eau oxygénée, ferriocyanure de potassium, donnent avec l'adrénaline des produits d'oxydation colorés qui en permettent le dosage.

CONSTITUTION

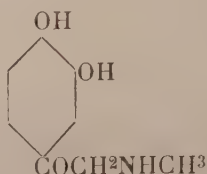
L'adrénaline ayant été une fois isolée par TAKAMINE et ALDRICH, les chimistes s'appliquèrent à en réaliser la synthèse. Pour cela il fallait d'abord établir sa constitution et c'est à quoi tendirent les travaux de : ABEL, FÜRTH, FRIEDMANN, PAÜLY, ABDERHALDEN, BERGELL.

Il fut relativement facile de trouver dans la pyrocatechine la substance mère de l'adrénaline, et on établit ensuite la présence d'une chaîne latérale unique, éthylénique, portant un groupe hydroxylique et un groupe monométhylamine; mais on hésita pendant longtemps pour fixer la position relative de ces deux derniers groupements. On avait finalement à choisir entre les deux constitutions suivantes :



ce fut la synthèse qui décida les chimistes en faveur de la deuxième de ces hypothèses. Dans les travaux

classiques STOLZ est, en effet, parti d'une cétone qui ne pouvait avoir que la constitution suivante :



il a montré que, par réduction de ce corps, on obtenait une base qui a été reconnue être identique à la forme racémique de l'adrénaline naturelle. Ceci nous amène naturellement à l'étude des synthèses de l'adrénaline.

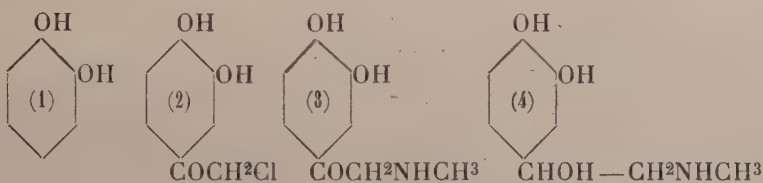
SYNTHÈSE

La synthèse de STOLZ qui a, ainsi que nous venons de le voir, établi d'une façon définitive la constitution de l'adrénaline, prend comme point de départ la pyrocatéchine (1).

On condense ce corps avec l'acide monochloroacétique en présence d'une certaine quantité d'oxychlorure de phosphore; on obtient ainsi une cétone chlorée : la *chloracétylpyrocatéchine* (2). Il faut maintenant substituer l'atome d'halogène par le groupement monométhylaminé. On fait agir dans ce but la monométhylamine sur la cétone chlorée, et on obtient le chlorhydrate de la cétone méthylaminée (3) qui porte le nom d'*adrénalone*. Pour passer de l'adrénalone à l'*adrénaline* (4), c'est-à-dire pour transformer le groupement cétonique — CO — en un groupe alcoolique — CHOH — , il fallait procéder à une réduction.

Celle-ci a été réalisée par les agents les plus divers. On a employé l'amalgame de sodium, l'amalgame d'aluminium, ou bien l'hydrogène en présence de métaux finement divisés : (palladium, platine); ou encore la réduction électrolytique.

Nous pouvons représenter sur le schéma suivant les différentes phases de cette synthèse :



Les traités considèrent généralement cette synthèse classique comme étant la plus propre à la préparation technique de la base.

Cependant, pour être complet, nous devons mentionner encore deux autres méthodes de synthèse qui permettent d'obtenir le même corps et qui présentent un certain intérêt scientifique.

La première est basée sur une réaction qui a fait l'objet d'un très grand nombre de publications, telles que celles de BARGER et JOWETT, PAULY, et le travail de BÖTTCHER, qui résume les publications antérieures.

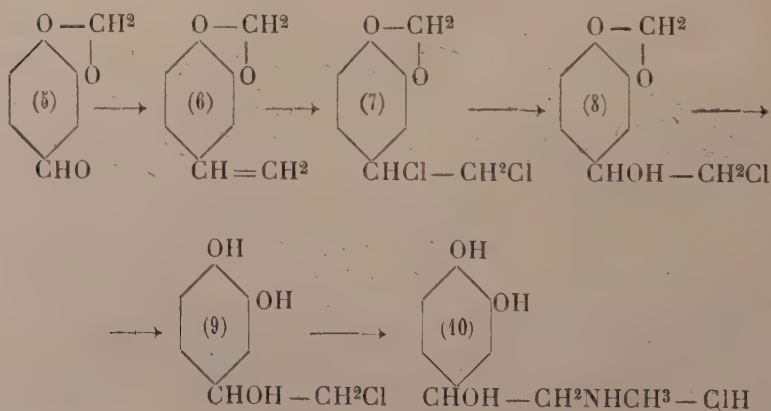
Cette méthode fait du reste l'objet d'un certain nombre de brevets (*brevets allemands*, 209.609, 209.610).

Tous ces procédés partent, comme matière première, d'un aldéhyde aromatique très accessible : le *pipéronal* (5), qui contient deux groupes phénoliques en position ortho, comme la pyrocatéchine, mais qui sont

étherifiés par un radical méthylénique. On transforme cet aldéhyde au moyen de la combinaison magnésienne de l'iodure de méthyle en *vinylméthylène-pyrocatechine* (6); ce dernier corps renferme une double liaison non saturée; on en profite pour y fixer deux atomes de chlore (7), dont l'un peut être facilement remplacé par un groupe alcoolique, en traitant le produit dichloré par l'acétone aqueux. On obtient ainsi le *méthylène-dioxyphényl α oxy β chloroéthane* (8).

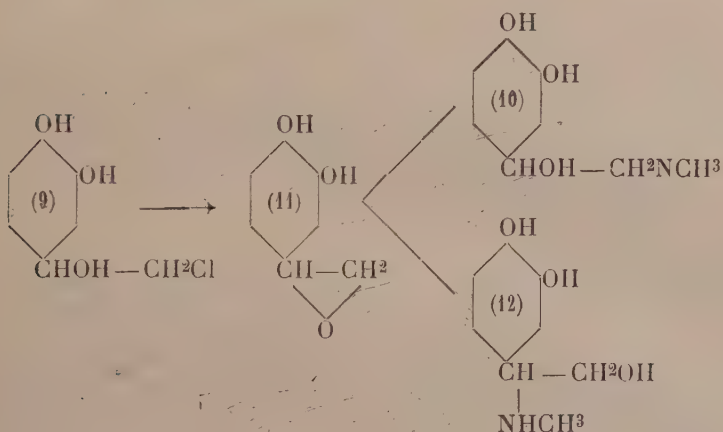
La difficulté qui se présente maintenant est de saponifier le groupe dioxyméthylénique qui est très résistant aux agents chimiques. On arrive cependant assez facilement à obtenir le dérivé *pyrocatechique non étherifié* (9) en faisant agir à chaud le pentachlorure de phosphore. Le *dioxyphényl β chloro α oxyéthane* (9) ainsi obtenu, peut facilement être converti en adrénaline, en remplaçant le chlore par le groupe monométhylamine. Il suffit de traiter par la base monométhylamine pour obtenir le *chlorhydrate d'adrénaline* (10).

Voici le schéma représentant cette synthèse :



Ce procédé, qui paraît extrêmement simple, a cependant un certain inconvénient qui tient à l'instabilité du *dioxyphényl β chloro α oxyéthane* (9). Cette substance, en effet, se scinde très facilement en son dérivé *oxyéthylénique* (11), et ce dernier, avec la méthylamine, ne donne pas uniquement de l'adrénaline, mais aussi son isomère l'*isoadrénaline* (12).

Cette dernière est malheureusement presque dépourvue d'activité physiologique :



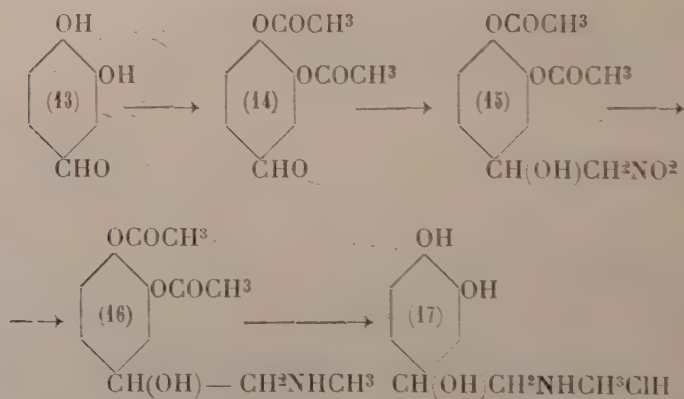
La technique a cependant trouvé des moyens efficaces pour empêcher la formation de cette isoadrénaline.

La deuxième méthode de synthèse qui nous intéresse plus particulièrement, tant au point de vue scientifique qu'au point de vue technique, est celle du professeur japonais NAGAYOSHI NAGAÏ, de l'Université de Tokio, qui fait l'objet d'un *brevet anglais* n° 118.298, de 1913.

Cette méthode part de l'*aldéhyde protocatéchique* (13), dont on protège d'emblée les deux groupements phénoliques par acétylation, soit à l'anhydride acétique,

soit au chlorure d'acétyle. On obtient de cette façon l'*aldéhyde diacétyleprotocatéchique* (14) que l'on condense avec du nitrométhane en présence d'un alcali faible. De cette condensation résulte le *diacétylldioxyphénylnitroéthanol* (15). Il s'agit maintenant de remplacer le groupe nitro par le groupe amino et de méthyler ce dernier. Les deux réactions se font en une seule opération : une réduction au zinc en présence du formaldéhyde ; il en résulte l'acétate d'une *adrénaline diacétylée* (16) ; pour la désacétyler, il suffit de la traiter par l'acide chlorhydrique concentré qui donne immédiatement le *chlorhydrate d'adrénaline* (17).

Nous représentons cette synthèse de NAGAYASHI NAGAI par le schéma suivant :



Par toutes ces méthodes de synthèse, on obtient une base racémique dont les sels en solution aqueuse ne dévient pas le plan de la lumière polarisée ; à la différence de la base naturelle extraite des capsules surrénales qui le dévie à gauche. On peut cependant dédou-

bler la base racémique en ses deux composés lévogyre et dextrogyre; FLECHER y est arrivé le premier (*brevet anglais* 3.021, de 1909). Il se base sur une différence de solubilité dans l'alcool des bitartrates de la base gauche et droite; il suffit de dissoudre la base racémique dans une solution d'acide tartrique et de soumettre le bitartrate ainsi formé à la cristallisation fractionnée.

D'autre part, on peut passer de l'une à l'autre des bases actives à la forme racémique par simple chauffage avec un acide minéral ou organique.

Ces deux opérations que l'on peut faire subir indistinctement à la base synthétique et à la base physiologique ont donné un nouvel appui à la constitution établie par STOLZ.

Dans le même ordre d'idées, on peut rappeler que TUTIN, CATON et HANN ont obtenu un certain nombre de corps synthétiques plus ou moins voisins de l'adrénaline :

$\text{HO}_2\text{C}^6\text{H}^4\text{COCH}^2\text{NH}^2$ avec une faible action physiologique;

$\text{HOC}^6\text{H}^4\text{CHOHCH}^2\text{NH}^2$ composé instable, deux fois plus actif que le précédent et ressemblant qualitativement à l'adrénaline;

$\text{HOC}^6\text{H}^4\text{CH}^2\text{NHCH}^3$ isomère de la p. hydroxyphényléthylamine de l'ergot de seigle et dont l'action est semblable à celle de ce corps (*Chemical Society of London*, 2 décembre 1909).

En 1910, M. TIFFENEAU a obtenu, sous le nom de dioxybenzyléthylamine, un corps qui serait une adrénaline dépourvue de sa fonction alcoolique. Ce corps posséderait les propriétés physiologiques les plus caracté-

ristiques de l'adrénaline, mais serait cent fois moins actif.

Il résulte de ces recherches un fait intéressant : c'est que la fonction alcool de l'adrénaline paraît jouer un rôle efficace, mais uniquement additif.

CHLORHYDRATE D'ADRÉNALINE SYNTHÉTIQUE

Depuis que Takamine, en 1901, avait isolé l'adrénaline des glandes surrénales, on s'était vainement efforcé d'obtenir les sels de cette base à l'état cristallisé, en particulier le chlorhydrate.

L'adrénaline étant insoluble dans l'eau, on avait été amené à l'employer, en thérapeutique, en solution acide de composition toujours un peu inconstante, et il était intéressant d'en obtenir un sel facilement soluble et inaltérable à l'air.

En 1908, les « *Farbwerke vorm Meister Lucius und Brüning* » obtinrent un brevet 202.169 pour la préparation d'un sel de ce genre. Ce brevet allemand décrit un chlorhydrate d'adrénaline obtenu en traitant l'orthodioxyphényléthanolméthylamine, par une solution d'acide chlorhydrique dans l'alcool absolu. La solution aqueuse à 10/100 de ce sel pourrait se conserver sans addition de stabilisateur. Ce chlorhydrate d'adrénaline est, d'après les descriptions des auteurs allemands, un sel blanc, facilement soluble dans l'eau, fusible à 157 degrés; sa solution aqueuse est de réaction neutre. Malgré les avantages que présente le chlorhydrate d'adrénaline, et sur lesquels insistent les auteurs

du brevet, les « *Farbwerke vorm Meister Lucius und Brüning* » n'ont pas cru devoir mettre ce sel dans le commerce autrement qu'en solution en raison de sa grande hygroscopicité. Il est à remarquer que ces auteurs n'ont pas signalé cette extraordinaire hygroscopicité dans leur brevet, et que c'est précisément cette propriété qui les empêche d'utiliser leur produit.

D'autre part, la Société chimique des Usines du Rhône, en reprenant l'étude de la préparation du chlorhydrate d'adrénaline synthétique a remarqué les faits suivants :

En suivant la technique du brevet allemand 202.169 on obtient bien un sel répondant à la description qui en a été donnée, mais ce produit s'est montré sans action sur la tension artérielle ; d'autre part, l'analyse de ce produit donne les résultats suivants : $\text{Cl} = 14,31$ pour 100 ; $\text{N} = 5,45$ pour 100 ; tandis que le véritable chlorhydrate d'adrénaline (Pm. 219,5) renferme : $\text{Cl} = 16,2$ pour 100 ; $\text{N} = 6,5$ pour 100. Enfin, l'adrénaline n'était plus précipitable par addition d'ammoniaque dans une solution aqueuse du sel allemand.

C'est pour ces raisons que la Société chimique des Usines du Rhône s'est efforcée d'obtenir un chlorhydrate d'adrénaline qui possède les propriétés physiologiques de la base. On peut obtenir ce sel de différentes façons : quand on ajoute de l'adrénaline, sans précautions spéciales, à une solution d'acide chlorhydrique dans l'alcool, il y a élévation de température, et par cristallisation on obtient le sel sus-mentionné. Mais si, dans une solution aqueuse ou alcoolique d'acide chlorhydrique refroidie à 5 degrés, on ajoute de l'adrénaline, en ayant

soin de ne pas laisser la température s'élever, on obtient le véritable chlorhydrate d'adrénaline. Ce sel est un corps blanc non hygroscopique, parfaitement stable à l'air; sa solubilité dans l'eau est de 47,87 pour 100 et son analyse chimique donne les résultats suivants :

Cl = 16,12 pour 100cal; culé, 16,2

Az = 6,32 pour 100cal; culé, 6,4.

L'addition d'ammoniaque à une solution aqueuse de ce sel reprécipite l'adrénaline. Au point de vue physiologique, la solution à 1,2 pour 1.000 de ce sel, renfermant 1 pour 1.000 d'adrénaline, se comporte comme la solution aqueuse d'adrénaline à 1 pour 1.000. Suivant la rapidité avec laquelle on chauffe ce sel pour déterminer son point de fusion, on obtient des températures variant de 140 à 150 degrés. Ces variations sont dues à une décomposition partielle qui commence déjà aux environs de 120 degrés et qui ne fait que s'accroître à mesure que la température s'élève.

Nous avons voulu nous rendre compte de la stabilité du chlorhydrate d'adrénaline synthétique et en avons laissé un échantillon pendant trois mois dans un flacon bouché par un tampon de coton; au bout de ce temps, il présentait encore les propriétés physiologiques du début. Nous reviendrons sur ces points en étudiant la pharmacodynamie du chlorhydrate d'adrénaline.

CHAPITRE III

ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE L'ADRÉNALINE

Action physiologique de l'adrénaline sur les vaisseaux.

Parmi les actions physiologiques de l'adrénaline, celle qu'elle exerce sur les vaisseaux est certainement la plus marquée et la plus caractéristique.

Il suffit d'injecter à un chien $1/20$ de milligramme d'adrénaline, pour constater une élévation de pression artérielle qui atteint rapidement une hauteur considérable ; cette élévation ne dure que quelques instants, une demie à deux ou trois minutes ; puis la pression baisse et ne revient qu'en deux ou quatre minutes à son niveau antérieur. Cette élévation de pression est plus marquée quand on élimine par l'atropinisation ou par la section des vagues, au cou, le ralentissement du cœur concomitant.

L'élévation de pression se produit même avec des doses minimales ; sa hauteur, sa durée sont, jusqu'à un

certain point, proportionnelles à la quantité d'adrénaline employée.

Différents auteurs et, en particulier, M. Tiffeneau, ont basé sur ce fait des méthodes de dosage physiologique des préparations de capsule surrénale et d'adrénaline.

L'action hypertensive de l'adrénaline est due en premier lieu à la constriction des vaisseaux périphériques. On peut constater directement la pâleur des tissus. OLIVER et SCHAEFER ont montré par l'oncométrie que les viscères innervés par le splanchnique (rate, reins, intestins) subissent une diminution de volume considérable, pendant que le volume des extrémités augmente par voie de compensation.

CYBULSKY et SZYMONOWICZ avaient cru que cette vaso-constriction était d'origine bulbaire ; en réalité, elle se produit encore après section de la moelle et destruction du bulbe (OLIVER et SCHAEFER) et même après destruction complète des centres nerveux (BIEDL et VELICH), ou anesthésie profonde au chloral ou au chloroforme (GOTTLIEB).

Les différents territoires vasculaires prennent une part différente à la vaso-constriction. Quand l'adrénaline est introduite dans la circulation générale, c'est le domaine du splanchnique qui est le plus atteint et particulièrement les vaisseaux des reins (JONESCU) ; inversement les vaisseaux des membres se dilatent facilement, il en est de même de ceux du cerveau, de la rétine, des poumons et des artères coronaires.

Il faut remarquer que l'adrénaline, même dans les domaines où elle produit une vaso-constriction typique,

peut quelquefois amener la vaso-dilatation, apparemment par l'intermédiaire des nerfs vaso-dilatateurs. NEUJEAN, PARI, SOLLMANN ont obtenu la vaso-dilatation avec des doses excessivement faibles d'adrénaline.

Quel est l'élément des vaisseaux sur lequel agit l'adrénaline?

Il est indiscutable que l'adrénaline fait contracter les artères petites et moyennes à parois musculaires. En applications locales, on voit disparaître en premier lieu l'injection dite parenchymateuse qui est due à la dilatation des capillaires. Il est facile de voir aussi que les gros vaisseaux ne prennent pas part à la contraction. En examinant au microscope la circulation de la grenouille, on voit après injection d'adrénaline la circulation s'arrêter dans les capillaires à un moment où le sang coule encore dans les artères avec sa vitesse normale. Après l'injection intraveineuse d'adrénaline, les viscères se rétractent et leur parenchyme pâlit, mais les gros troncs artériels sont plutôt dilatés et battent énergiquement. Les capillaires dont la paroi semble être contractile (ROUGET, MAYER, POLICARD) prennent part à cette vaso-constriction (STEINACH et KAHN), (examen de la membrane nictitante de la grenouille).

L'action constrictive de l'adrénaline sur les veines a été moins étudiée et est cependant incontestable (Hélène CONNET).

L'action hypertensive de l'adrénaline chez l'animal se manifeste surtout après l'injection intraveineuse; l'injection sous-cutanée se montre à peu près inactive. Chez l'homme, l'injection sous-cutanée produit certaine-

ment une élévation de pression (KAUERT, BOY TEISSIER, FALTA et RUDINGER). L'injection intramusculaire (AUER et MELTZER) serait aussi active que l'injection intraveineuse, au moins dans les muscles qui sont limités par des aponévroses solides. Par voie gastrique, l'adrénaline n'est que peu ou pas active sur la tension, mais elle agit comme vaso-constricteur local sur la muqueuse gastro-intestinale. FALTA et IVCOVIC ont constaté que, par la voie digestive, on peut tolérer des quantités considérables, plusieurs décigrammes d'adrénaline.

Action de l'adrénaline sur l'œil.

1° *Action vaso-constrictive.* — DARIER (*Traité de Thérapeutique oculaire*, 1907, p. 149) constate les faits suivants : Quand on fait tomber une goutte de solution d'adrénaline sur l'œil normal, on voit au bout de deux minutes la conjonctive prendre l'aspect blanc de porcelaine et on n'aperçoit presque plus un seul vaisseau conjonctival ; cette anémie dure, suivant les sujets et suivant la dose instillée, de une à deux heures. Sur des yeux malades, cet effet est de durée d'autant moins longue que l'œil est plus violemment hyperhémé ; mais il n'est pas de congestion, si intense soit-elle, qui ne cesse, pour quelques instants tout au moins, si l'on répète deux ou trois fois les instillations.

2° *Action de l'adrénaline sur la pupille.* — L'adrénaline agit d'une façon générale sur tous les muscles lisses rattachés à l'appareil de la vision. Cette action se produit même après ablation du ganglion cervical

supérieur et dégénérescence des fibres post-ganglionnaires (LEWANDOWSKY; LANGLEY); son point d'action est donc situé comme toujours à la périphérie.

En particulier, l'action de l'adrénaline sur la pupille a été très bien étudiée et cela à divers points de vue.

On a fait de cette action une méthode pour montrer la présence de l'adrénaline, et même pour en faire le dosage. WESSELY, puis MELTZER et Clara MELTZER-AUER virent que l'adrénaline produit la mydriase sur l'œil de la grenouille, et les derniers auteurs retrouvèrent même cette réaction sur l'œil énucléé. EHLMANN put montrer que cette réaction est plus sensible sur l'œil énucléé et l'utilisa pour faire la détermination quantitative de l'adrénaline. A la dilution de 1 sur 20 millions, l'adrénaline agit encore sur le dilatateur de la pupille.

Il est à remarquer que l'injection intraveineuse, même à dose très minime, exerce une action mydriatique puissante, tandis que l'instillation est à peu près inactive chez l'animal normal et chez l'homme. La mydriase qui se produit dans ces conditions semble même avoir une signification clinique.

MELTZER et Clara MELTZER-AUER ont vu que la dilatation chez le lapin et chez le chat se produit bien plus énergiquement après ablation du ganglion cervical supérieur, qu'après section des filets post-ganglionnaires, ou chez l'animal normal.

En clinique, Clara MELTZER-AUER, ZAK, GAUTRELET, CORDS, ont vu cette mydriase se produire dans quelques cas de paralysie post-ganglionnaire du sympathique. Pour expliquer ces phénomènes, Löwi admet que le

ganglion en question ne renferme pas seulement des filets moteurs, mais aussi des filets inhibiteurs pour la pupille. Dans le cas où les inhibitions sympathiques sont insuffisantes, par exemple après l'ablation ou les lésions du pancréas, la dilatation se produit plus facilement et cette réaction est quelquefois utilisée en clinique. En même temps STRAUB admet encore la facilité plus grande de résorption de la conjonctive à la suite de la dilatation des vaisseaux qui succède à la section du sympathique.

Action sur le tonus oculaire.

M. ROLLET, professeur de clinique ophtalmologique et M. CURTIL, dans leurs recherches sur la tonométrie oculaire, concluent que l'adrénaline semble provoquer une chute immédiate marquée de courte durée et publient les résultats suivants :

H..., 40 ans (iritis) . . . O. D. = 30
O. G. = 50

Sous l'influence de l'adrénaline :

O. D. T. = 11
O. G. = 43

Lapin O. D. = ^{avant} 25 ^{après} 21, 21

F..., 60 ans (glaucome). . O. D. T. = 50
O. G. = 25

Devient. O. D. T. = 43 •
O. G. = 20

Ils signalent qu'il est difficile de donner des chiffres

absolument constants surtout en tonométrie oculaire où on doit tenir compte de plusieurs causes d'erreurs : épaisseur plus ou moins grande de la cornée, sa sclérose pathologique (leucomes), attitude de l'œil, état de tension ou de relâchement de la musculature externe.

Action sur les différents muscles lisses.

Sur les différents muscles lisses, l'adrénaline agit d'une façon générale comme agirait l'excitation du sympathique. Des fragments d'œsophage ou d'estomac de grenouille se relâchent; le cardia du lapin également (LANGLEY), l'intestin du chat ou du lapin perd son tonus et son péristaltisme (SALVIOLI, HOSKINS), même à des dilutions de 1 pour 500 millions.

Le gros intestin est particulièrement sensible à l'action du poison; il est à remarquer que, chez les oiseaux, l'adrénaline fait contracter le duodénum et l'intestin grêle, et que précisément le sympathique de ces animaux a la même action.

La vessie urinaire se relâche (LEWANDOWSKY) absolument comme elle le fait par excitation du ganglion mésentérique inférieur ou du nerf hypogastrique (LANGLEY). D'après ELLIOTT, dans les diverses espèces zoologiques cette action est toujours parallèle à celle du sympathique.

L'utérus, le vagin, le canal déférent se contractent et s'anémient sous l'influence de l'adrénaline (LANGLEY). L'utérus en particulier est un des plus beaux champs d'expérience que l'on puisse choisir, surtout pendant la

période de gestation. Cette action sur cet organe se manifeste soit sur l'animal vivant, soit sur l'utérus isolé (FRANZ, KURDINOWSKY, KETTERER); FRÆNKEL a même fait de cette action une méthode de détermination quantitative de l'adrénaline.

Sur les muscles bronchiques, le pneumogastrique a une action constrictive et l'injection d'adrénaline amène une dilatation des bronches. ROY et BRAWN ont fourni une explication de ce fait en admettant que le tronc du pneumo-gastrique renferme des fibres dilatatrices d'origine sympathique. C'est sur cette action qu'est basé l'emploi de l'adrénaline dans l'asthme bronchique.

Action de l'adrénaline sur les glandes.

L'adrénaline agit encore ici à la façon du sympathique : sécrétion salivaire résistant à l'atropine et persistant même après l'ablation du ganglion cervical supérieur (LANGLEY), sécrétion du suc gastrique (YUKAWA), sécrétion biliaire (LANGLEY). Par exception elle n'agit pas sur le pancréas ni sur les glandes sudoripares du chat (LANGLEY); ce dernier résultat semble dû à ce que le sympathique renfermerait à la fois des filets sécréteurs et inhibiteurs pour ces dernières glandes et que les seconds seraient les plus sensibles au poison.

La sécrétion urinaire est probablement augmentée (BARDIER, FRÆNKEL, BIBERFELD).

Action de l'adrénaline sur la nutrition.

1° *Métabolisme des matières minérales.* — L'adrénaline augmente l'élimination urinaire de NaCl d'après BIBERFELD. En ce qui concerne le calcium, QUEST, FRITSCH sont unanimes à admettre l'augmentation de son élimination surtout par la voie intestinale. ETIENNE et FRITSCH ont pu obtenir avec l'adrénaline une décalcification assez intense pour amener des déformations osseuses et réaliser une ostéomalacie expérimentale. BONNAMOUR, SARVONAT, BADOLLE et ESCALON ont obtenu la décalcification du cobaye avec des injections d'adrénaline et de chlorure de calcium.

Inversement BISASOTTI (*Pathologie*, 1908) et surtout CARNOT et SLAVU ont vu que l'injection quotidienne d'adrénaline accélère la réparation des fractures, la formation du calcium et la restauration des os trépanés.

ETIENNE explique ces contradictions en admettant que l'os malade (ostéomalacie ou fractures) fixe plus facilement la chaux qui est mise en liberté au niveau des points normaux.

2° *Métabolisme des albuminoïdes.* — L'adrénaline a peu d'action sur le cycle des matières azotées, KRAUS et HIRSCH n'ont pas vu de variation importante. Chez le chien en inanition, l'excrétion azotée serait augmentée d'après CLOSSON, peut-être par excitation de la glande thyroïde ainsi que le font remarquer EPPINGER, FALTA et RUDINGER.

3° *Métabolisme des hydrates de carbone.* — L'adré-

naline exerce sur le métabolisme des hydrates de carbone une action intense. HARRI a vu augmenter le quotient respiratoire sous l'influence de l'adrénaline, indice d'une élévation de la consommation des hydrocarbonés. Cette action ne se produit pas chez les diabétiques; pour FUCHS et ROTH elle serait secondaire à quelque autre action, peut-être sur le pancréas.

WILENKO trouve au contraire que l'adrénaline abaisse le quotient respiratoire qui avait été élevé par l'ingestion des sucres. Il conclut que l'adrénaline diminue la glycolyse.

Mais le fait le plus frappant est certainement la glycosurie qui se produit après introduction d'adrénaline. Cette glycosurie, découverte par BLUM, s'accompagne d'hyperglycémie d'après ZULZER et MELTZER et de diminution de glycogène du foie (DOYON, MOREL et KAREFF). D'après les recherches de HERTER, ces phénomènes seraient dus à la suppression de l'activité du pancréas. Cependant, BLUM et LÉPINE croient plutôt à une action directe sur le foie. On discute du reste encore sur le mécanisme de tous ces phénomènes et sur les relations qui peuvent exister entre les surrénales, le foie, le pancréas et même la thyroïde.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES ISOMÈRES OPTIQUES

Nous avons vu que la synthèse de STOLZ, en 1906, avait abouti à une adrénaline racémique. Ce produit fut immédiatement essayé expérimentalement et cliniquement et les premiers résultats que l'on obtint concluaient à l'identité d'action de ces deux corps.

Hans MAYER et LÖWI, à Vienne; BACHEM, HOFFMANN, BRAUN, BRATT, FRITZCHE, trouvaient le nouveau produit autant et même plus actif que le produit naturel. Cette supériorité semblant être due à son caractère plus grand de pureté.

BIBERFELD a comparé l'adrénaline synthétique de « Hoechst » avec l'adrénaline naturelle. A la dose de 1 millième de milligramme, elles produisent une élévation artérielle perceptible chez le lapin; à la dilution de 1 cinq centième de milligramme elles dilatent la pupille de l'œil énucléé de grenouille. La toxicité des deux produits est la même. Le même auteur, en 1908, a comparé sur l'animal l'adrénaline synthétique racémique et l'adrénaline naturelle.

Avec des solutions absolument fraîches, sur des lapins de 2 kilogrammes environ, il obtint les résultats suivants :

<i>Adrénaline naturelle.</i>		<i>Adrénaline synthétique.</i>	
Dose	Elév. de pression — centim.	Dose	Elév. de pression — centim.
1/1000 de milligr.	0,85	1/1000 de milligr.	0,7
1/500 —	1,5	1/500 —	1,1
1/125 —	1,8	1/125 —	1,9
1/60 —	2,7	1/60 —	2,7

Hans MAYER et LÖWI, de Vienne, ont essayé sur le lapin l'adrénaline synthétique racémique et l'adrénaline naturelle; ils ont trouvé que leur action hypertensive, vaso-constrictive, mydriatique et diurétique était la même.

Mais, en 1908, CUSHNY comparait au point de vue de

leur action sur la pression artérielle du chien, les adrénalines naturelle et racémique, et concluait que la seconde représentait à peu près la moitié de la première. C'était admettre implicitement que l'adrénaline droite était inactive et les expérimentateurs cherchèrent à comparer, non plus seulement les adrénalines synthétique racémique et naturelle, mais aussi les adrénalines droite et gauche. C'est à la suite de ces contradictions que FLÆCHER essaya avec succès de dédoubler l'adrénaline racémique synthétique et qu'il obtint deux corps de pouvoir rotatoire : — 51,4 et + 51,88 fondant l'un et l'autre respectivement à 211 et 212 degrés.

La discussion continua pendant un certain temps d'une part entre les Allemands STOLZ, FLÆCHER, et les Anglais DIXON, CUSHNY. Ces derniers soutenaient l'inactivité du produit droit; les autres maintenaient l'activité du produit racémique; selon eux (STOLZ, FLÆCHER), les résultats divergents étaient dus soit à l'emploi de solutions altérées, soit au choix de l'animal, chien ou lapin, objections contre lesquelles les Anglais se défendaient énergiquement (*Pharmac. Journ.*, 1908, *passim*); CUSHNY maintenait qu'une solution fraîchement préparée avec les produits de la maison Hoechst et renfermant trois quarts d'adrénaline droite et un quart d'adrénaline gauche se comportait comme une solution de produits naturels quatre fois moins concentrée. La suprarenine gauche serait donc seule équivalente au produit naturel.

ABDERHALDEN et MÜLLER étudièrent l'action des diverses adrénalines.

Leurs expériences furent les suivantes; ils prirent de l'adrénaline naturelle : point de fusion : 218;

(α) $\frac{D}{20^\circ}$: — 50°72; et de l'adrénaline synthétique lévo-

gyre préparée par FLECHER : (α) $\frac{D}{20^\circ}$: — 50,4 et

opérèrent sur des chiens endormis avec la paraldéhyde; après section du pneumogastrique et respiration artificielle ils injectent 1 centimètre cube des diverses solutions.

Parmi leurs résultats, il en est très peu qui soient comparables; nous n'en trouvons guère qu'un petit nombre à retenir chez le chien et le lapin comme permettant des comparaisons.

Elévation de pression en millim. de Hg.

Dose par kg. Milligr.	Chien			Lapin		
	Supra- rénine D	Supra- rénine DL	Supra- rénine L	Supra- rénine D	Supra- rénine DL	Supra- rénine L
0,0008 . . .	6	8	14	»	»	»
0,01 . . .	11	68	108	»	»	»
0,02 . . .	8	»	128	»	46	53
0,05 . . .	»	»	»	22	»	64-75
0,1 . . .	61	»	»	38-39	»	106

Ces auteurs concluent, sans toutefois indiquer à la suite de quels calculs, — ainsi que le fait remarquer Tiffeneau (*Acad. des Sciences*, 12 juillet 1915, t. CLXI, p. 38), puisque ce résultat ne découle pas bien nettement de leurs chiffres, — que l'adrénaline gauche est quinze fois plus active que la droite et que la DL se comporte comme un mélange des deux.

A notre avis, une seule expérience : celle de 0 mg. 02

chez le chien permet une pareille conclusion et il est facile d'en trouver d'autres dans lesquelles l'adrénaline droite représente les : 6/14, 11/108, 22/75, 38/106, soit respectivement 42, 11, 29, 35 pour 100 de l'adrénaline gauche, ou en moyenne 30 pour 100 environ.

En 1909, ABDERHALDEN et THIES trouvèrent que la suprarénine droite ne produisait de mydriase sur l'œil de la grenouille que quand elle renfermait des traces d'adrénaline lévogyre, de même elle ne produisait pas de glycosurie à la même dose que la suprarénine gauche.

Fritz LOUP a fait, en 1912, à Genève, sous la direction de MAYOR et DE WIKI, l'étude expérimentale des suprarénines synthétiques et de leurs dérivés. Il relate les faits suivants : tous ces corps tuent le lapin, soit rapidement par des troubles cardiaques, soit tardivement par paralysie du système nerveux central, bien que dans les deux cas l'œdème pulmonaire soit la cause immédiate de la mort ; on ne peut, d'après le tableau symptomatique, reconnaître le corps qui les a produits.

Les doses mortelles sont cependant différentes : la toxicité de la suprarénine gauche étant 1, celle de la suprarénine racémique serait de 1,3, celle de la suprarénine droite de 5 à 10, celle de l'homorénone 30 à 40. Sur la conjonctive du lapin artificiellement enflammée, l'artérénol, la suprarénine gauche, l'homorénone se montrent inférieurs aux suprarénines gauches et racémiques ; ces deux derniers produits ont une action équivalente à la dose de 1 pour 10.000. Sur la pression artérielle, les courbes de pressions, obtenues avec la suprarénine gauche, sont semblables à celles que donne

la suprarénine racémique et il est impossible, même après un examen attentif, de trouver la moindre différence dans le mode d'action de ces deux corps. La suprarénine lévogyre est légèrement plus active que la suprarénine racémique, mais cette différence de puissance ne se manifeste qu'à partir d'une dilution de 1 pour 100.000. En injectant 1 centimètre cube de solution diversement concentrée, la suprarénine gauche agit encore à 1 pour 1.000.000, tandis que la suprarénine racémique n'a plus qu'une action inconstante; la suprarénine droite agit encore à 1 pour 400.000.

Pour obtenir une élévation nette de pression, il faut :

1	millième de milligramme de suprarénine gauche;
1,5	— — — de suprarénine racémique;
2,5	— — — de suprarénine droite;
10	— — — d'homorénone;
2	— — — d'artérénol.

de sorte que l'activité relative de ces corps pourrait être représentée par les chiffres suivants :

Gauche, 100; racémique, 66; droite, 40; homorénone, 10; artérénol, 50.

En somme, LOUP conclut que la suprarénine racémique se comporte comme si elle renfermait 75 pour 100 de corps lévogyre.

TIFFENEAU a étudié l'action des diverses adrénalines sur le chien atropinisé et chloralosé. Il détermine par tâtonnement la dose des diverses adrénalines qui produit le même effet hypertenseur.

Dans ces conditions, il obtient des tracés qui présentent tous sensiblement la même allure et dont la

comparaison par superposition serait suffisamment probante.

Pour établir la valeur de sa méthode, il part des points suivants : 1° constance des effets produits par une même dose d'adrénaline aux diverses périodes d'une même expérience; 2° proportionnalité des effets réalisés avec des doses croissantes et décroissantes; 3° constance relative de la proportionnalité de ces effets.

Voici deux de ses expériences :

Première, 28 juillet 1914. — Chien, 13 kilogrammes chloralosé et atropinisé. Huit injections : 1° 1/4 mg. D; 2° 1/40 mg. L; 3° 1/60 mg. L; 4° 1/2 mg. D; 5° 1/40 mg. L; 6° 1/3 mg. L; 7° 1/2 mg. D; 8° 1/30 mg. L. La superposition de ces tracés donne, d'une part : $1^\circ < 3^\circ < 2^\circ = 5^\circ < 4^\circ$. D'autre part : $6^\circ > 7^\circ = 8^\circ$.

Deuxième, 29 juillet 1914. — Chien, 14 kilogrammes chloralosé et atropinisé : 1° 0 mg. 025 L; 2° 0 mg. 020 L; 3° 0 mg. 40 D; 4° 0 mg. 025 L; 5° 0 mg. 5 D; 6° 0 mg. 030 L; 7° 0 mg. 025 L. La superposition des tracés donne :

$$2^\circ < 1^\circ = 3^\circ < 4^\circ < 5^\circ = 6^\circ.$$

Il conclut de ces expériences que l'adrénaline lévogyre est quinze fois plus active que l'adrénaline droite.

DISCUSSION ET EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Si nous voulons résumer les données fournies par la littérature, nous nous trouvons donc en présence de deux courants d'opinions assez nettement opposés. Les uns avec MAYER, LOEWI, BACHEM, BIBERFELD, LOUP, HOFFMANN, etc., ne voient que peu ou pas de différence entre l'adrénaline naturelle et l'adrénaline racémique; leur opinion est assez bien résumée dans la thèse de LOUP, qui conclut que l'adrénaline racémique se comporte, au point de vue expérimental, comme si elle renfermait 75 pour 100 d'adrénaline gauche. Les autres, avec CUSHNY, DIXON, TIFFENEAU estiment que l'adrénaline droite ne représente que $1/15$ à $1/20$ de l'adrénaline gauche et que la racémique se comporte comme un mélange des deux. Nous mettons à part l'opinion d'ABDERHALDEN et MÜLLER, puisque nous avons vu la profonde différence qui existe entre leurs données expérimentales et leurs conclusions.

En présence de ces contradictions et des résultats cliniques très satisfaisants que nous a donné l'emploi de l'adrénaline racémique, nous avons fait, sous la direction de M. le professeur agrégé SARVONAT, l'étude expérimentale de diverses adrénalines synthétiques qui nous ont été fournies par les Usines du Rhône et dont le pouvoir rotatoire variait de ± 48 à ± 50 degrés. Nous les avons comparées entre elles et avec un certain nombre d'adrénalines du commerce données comme naturelles.

Nous avons étudié pour ces produits leur toxicité

chez la grenouille, leur action sur la pression artérielle du chien et sur le muscle dilatateur de la pupille chez la grenouille. Nous avons fait en même temps l'étude expérimentale du chlorhydrate d'adrénaline cristallisé afin de nous assurer qu'il possédait bien les propriétés physiologiques de l'adrénaline. Dans tous les cas où nous parlons de chlorhydrate d'adrénaline à n o/1000, il s'agit d'une solution à 1,2 n o/1000 de sel, renfermant n o/1000 de base.

Toxicité sur la grenouille. — Nous avons déterminé la toxicité de différentes adrénalines (en mars et avril) par injection dans le sac lymphatique dorsal.

Toxicité du chlorhydrate d'adrénaline synthétique.

EXPÉRIENCE I.

CENTIG. PAR KG.	ADR. LÉVOG. DU COMMERCE		HCl D'ADRÉNALINE	
	POIDS	ACTION	POIDS	ACTION
	grammes		grammes	
40	20	Mort en 8 jours.	20	Paralysie, survit.
50	28	Survit.	18	Survit.
60	20	Survit.	16	Survit.
70	20	Survit.	18	Paralysie, survit.
80	28	Mort en 8 jours.	35	Mort en 5 jours.
100	25	Mort en 12 jours.	35	Paralysie, survit.
150	50	Paralysie en 1 h., mort en 6 jours.	50	Paralysie en 1 h., mort en 12 jours.
200	40	Paral. tot. en 1 h., mort en 3 jours.	40	Mort en 1 jour.

Toxicité des Isomères optiques.

ABDERHALDEN et SLÁVU ont étudié la toxicité de diverses adrénalines.

La dose toxique pour une souris de 10 à 15 grammes

serait de 1/10 de milligramme de suprarénine gauche; celle de la suprarénine droite serait de 0,10 à 0,50 centigrammes.

L'expérience précédente tendrait, au contraire, à montrer que le chlorhydrate d'adrénaline racémique a à peu près la même toxicité que l'adrénaline gauche du commerce.

Dans une autre série d'expériences, nous avons comparé l'action toxique des divers isomères sur la grenouille :

EXPÉRIENCE II

C. G. PAR KG	ADR. LÉVOGYRE SYNTHÉTIQUE		RACÉMIQUE SYNTHÉTIQUE		DEXTROGYRE SYNTHÉTIQUE	
	POIDS	ACTION	POIDS	ACTION	POIDS	ACTION
	gram.		gram.		gram.	
60	20	Survie plus de 20 jours.	28	Morte en 1 jour 1/2.	17	Morte en 8 jours.
75	45	Mort en 12 jours.	30	S'est perdue.	25	S'est perdue.
100	32	Survie plus de 20 jours.	42	Morte en 12 jours.	25	Morte en 16 jours.
125	30	Survie plus de 20 jours.	45	Morte en 4 jours.	23	Survie plus de 20 jours.
130	25	Mort en 4 jours.	15	Morte en 3 heures.	30	Morte en 5 jours.
160	27	Mort en 11 jours.	10	Morte en 6 jours.	25	Morte en 4 jours.
200	16	Survie.	40	Morte en 3 heures.	30	Morte en 5 jours.

De l'ensemble de ces expériences, on pourrait conclure que l'adrénaline racémique s'est montrée plus toxique que ses composants, mais entre les adrénalines lévogyres et dextrogyres nous ne trouvons pas la profonde différence qu'avaient admise ABDERHALDEN et ses collaborateurs.

Pression artérielle du chien. — Nous avons étudié l'action des diverses adrénalines sur la pression artérielle du chien de deux façons différentes. Certaines expériences ont été faites sur l'animal intact et après une très légère anesthésie au chloroforme au début ; dans les autres, nous avons pratiqué la section du bulbe et la respiration artificielle ; de plus, pour faciliter la lecture, nous nous sommes bornés à déplacer à la main le cylindre enregistreur entre chaque expérience et avons comparé les pressions maxima dans les instants qui précédaient et qui suivaient les injections.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

1° Nous avons voulu d'abord établir la valeur physiologique du chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique, par comparaison avec la base racémique.

EXPÉRIENCE III

Chien de 15 kilogrammes : anesthésie légère au chloroforme au début, pression artérielle prise dans la carotide au manomètre à mercure. On attend que l'effet du chloroforme se soit dissipé. Les injections sont faites dans la saphène.

Adrénaline synthétique racémique.

Dose	Elévation de pression maxima.
1/6 milligramme	de 174 mm. à 230 mm. = 56 mm.
1/6 —	de 176 mm. à 245 mm. = 69 mm.

Chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique.

Dose	Elévation de pression maxima.
1/6 milligramme	de 190 mm. à 244 mm. = 54 mm.
1/6 —	de 192 mm. à 256 mm. = 64 mm.

Le cylindre étant au bout de sa course, on est obligé d'arrêter le tracé avant la fin de l'expérience. Les élévations respectives ont donc été de 56 millimètres Hg. et de 69 millimètres Hg. pour l'adrénaline; de 54 millimètres Hg. et de 64 millimètres Hg. pour le chlorhydrate. On peut donc regarder le chlorhydrate comme équivalent à l'adrénaline tracé I.

2° Nous avons comparé ensuite le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à l'adrénaline gauche du commerce.

EXPÉRIENCE IV

Chien de 18 kilogrammes : mêmes conditions opératoires.

Chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique.

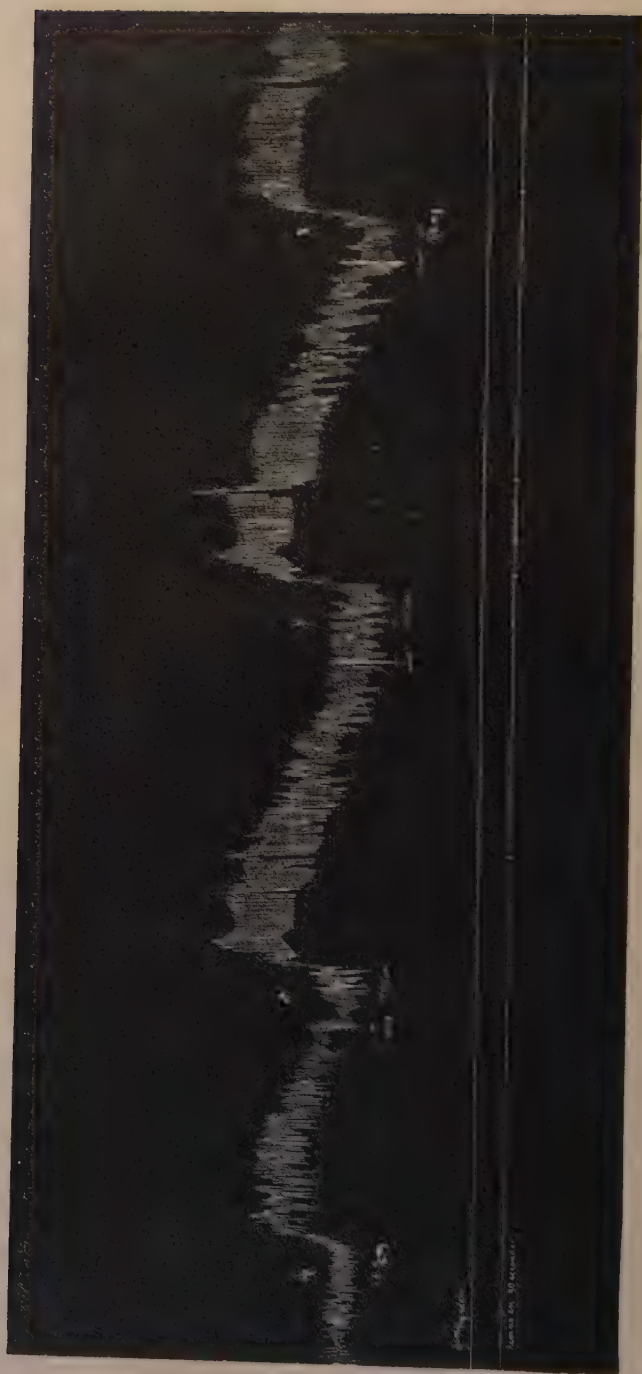
Dose	Elévation de pression
1/2 milligramme.	de 120 à 295 = 175

Adrénaline gauche du commerce.

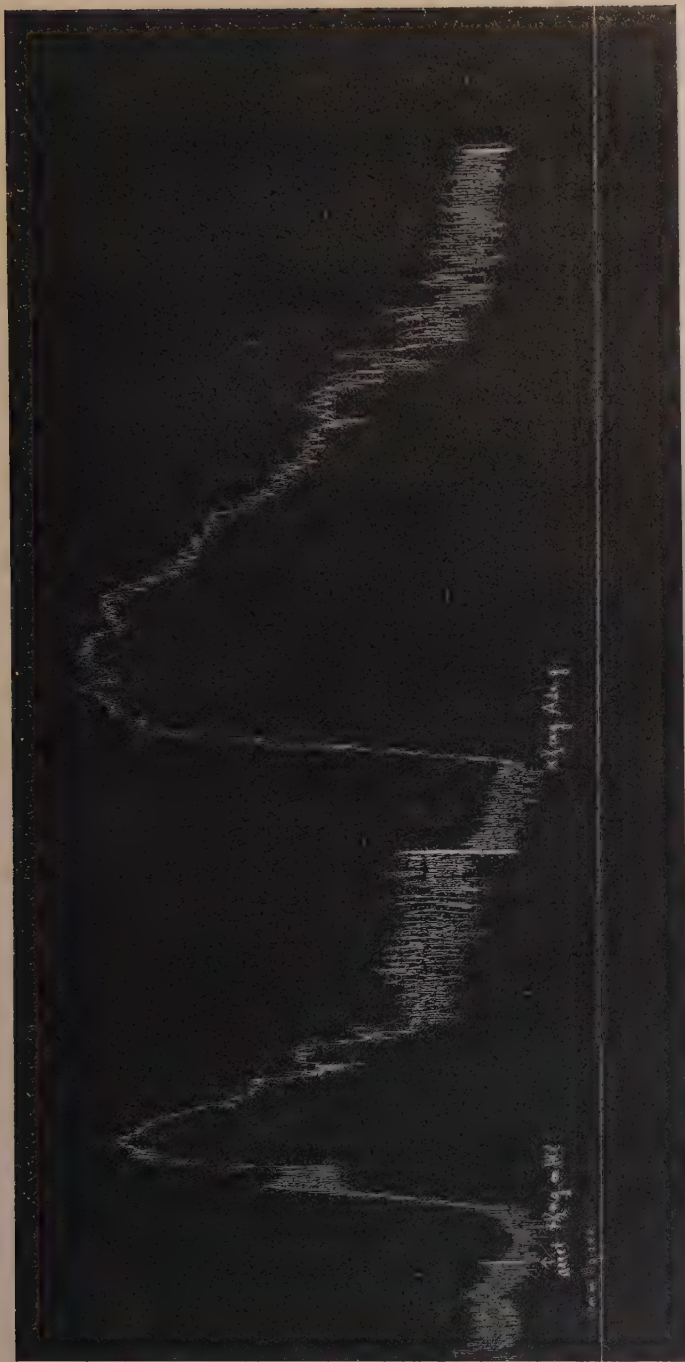
Dose	Elévation de pression.
1/2 milligramme.	de 122 à 310 = 188

Les différences de pression étant respectivement de 175 et 188, le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique se comporte donc comme les bonnes adrénalines du commerce (tracé II).

3° Nous avons comparé l'action de l'adrénaline synthétique racémique avec l'adrénaline gauche du commerce.



I. — Action du chlorhydrate cristallisé d'adrénaline synthétique.
(Tracé réduit au 43/100.)



II. — Action du chlorhydrate cristallisé d'adrénaline synthétique racémique.
(Tracé réduit à 60/100.)

EXPÉRIENCE V

Chien de 6 kilogrammes : pas d'anesthésie ; pression carotidienne : le zéro de la pression n'ayant pas été pris, nous ne pouvons fournir de chiffres absolus.

Adrénaline gauche du commerce.

Dose	Elévation de pression.
1/5 milligramme . . .	48 millimètres Hg.

Adrénaline synthétique racémique.

Dose	Elévation de pression.
1/5 milligramme . . .	50 millimètres Hg.

Les différences de pression sont à peu près identiques (tracé III).

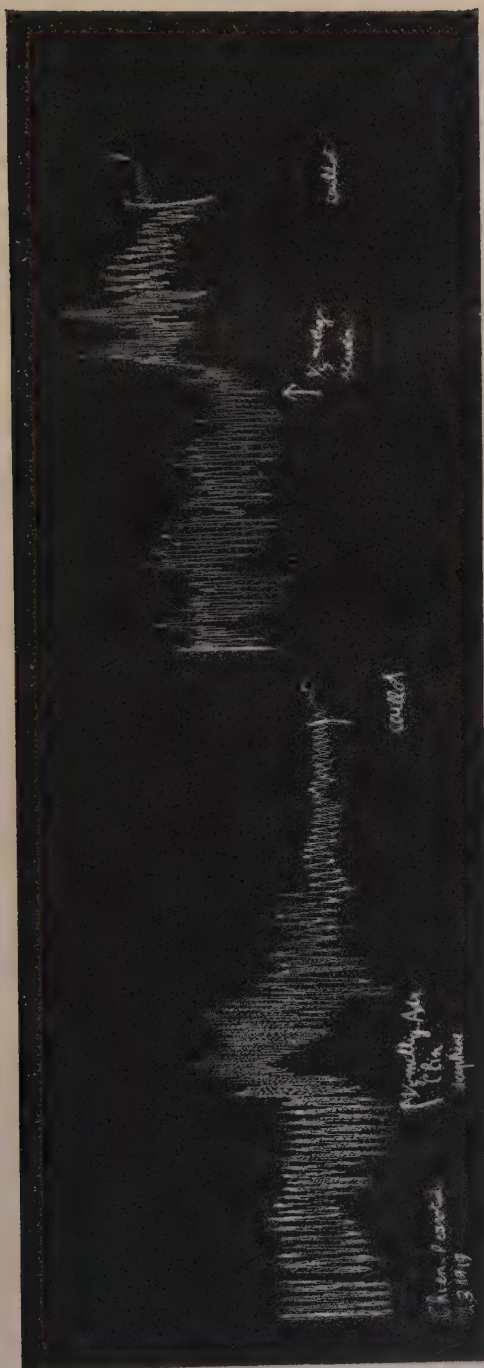
DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Nous n'avons mesuré que les variations de pression maximum en déplaçant le cylindre à la main pour des injections différentes et en le laissant immobile entre les différents temps d'une même expérience.

EXPÉRIENCE VI

Chien de 6 kilogrammes : section du bulbe, respiration artificielle, injections toujours ramenées à un demi centimètre cube de solution et répétées de vingt en vingt minutes.

Adrénaline gauche du commerce : dose, 1/100 de milligramme. La pression passe de 140 à 175 millimètres.



III. — Action de l'adrénaline synthétique racémique.
(Tracé réduit au 52/100.)

Adrénaline droite synthétique : dose, 1/100 de milligramme. La pression passe de 137 à 150 millimètres.

Adrénaline racémique synthétique : dose 1/100 de milligramme. La pression passe de 136 à 184 millimètres.

Adrénaline gauche synthétique : dose, 1/100 de milligramme. La pression passe de 136 à 186 millimètres.

Ce qui donnerait les valeurs relatives suivantes :

Synthétique gauche	100	pour 100
Synthétique droite	26	—
Synthétique racémique	94	—
Gauche du commerce	70	—

EXPÉRIENCE VII

2° Chien de 6 kilogrammes : mêmes conditions d'expérience.

Injectons, 5/100 de milligramme faites de vingt en vingt minutes.

Adrénaline gauche synthétique : la pression passe de 110 à 180 millimètres.

Adrénaline racémique synthétique : la pression passe de 101 à 140 millimètres.

Adrénaline gauche du commerce : la pression passe de 98 à 164 millimètres.

Adrénaline droite synthétique : la pression passe de 97 à 113 millimètres.

Adrénaline gauche du commerce (autre) : la pression passe de 96 à 145 millimètres.

Adrénaline racémique synthétique : la pression passe de 94 à 137 millimètres.

Adrénaline gauche synthétique : la pression passe de 93 à 156 millimètres,

Adrénaline droite synthétique : la pression passe de 91 à 112 millimètres.

Ce qui donnerait les valeurs relatives suivantes :

Gauche synthétique	100	pour 100
Racémique synthétique. . .	57	—
Gauche du commerce . . .	95	—
Droite synthétique	25	—
Gauche du commerce (autre)	68	—
Racémique synthétique. . .	55	—
Gauche synthétique	92	—
Droite synthétique	28	—

EXPÉRIENCE VIII

Chien de 10 kilogrammes : anesthésie légère au chloroforme au début ; bulbe intact, respiration naturelle.

Injections de 5/100 de milligrammes faites de vingt en vingt minutes.

Adrénaline gauche synthétique : la pression passe de 111 à 178 millimètres.

Adrénaline droite synthétique : la pression passe de 120 à 177 millimètres.

Adrénaline gauche synthétique : la pression passe de 115 à 206 millimètres.

Adrénaline racémique synthétique : la pression passe de 126 à 186 millimètres.

Si on prend la troisième injection, celle d'adrénaline gauche synthétique dont l'élévation de pression correspond à $206 - 115 = 92$ mmillimètres comme base, on a les valeurs relatives suivantes :

Gauche synthétique . . .	100	pour 100
Droite synthétique . . .	62	—
Gauche synthétique . . .	73	—
Racémique synthétique . .	66	—

En résumé, pour cette série d'expériences, nous avons donc les résultats suivants :

En donnant à l'adrénaline gauche synthétique la valeur 100 pour 100, nous trouvons les valeurs suivantes :

Adrénaline gauche du commerce	Adrénaline synthétique racémique	Adrénaline droite synthétique
70 o/o	94 o/o	26 o/o
95 o/o	57 o/o	25 o/o
68 o/o	55 o/o	28 o/o
	66 o/o	
Moy. : 77 o/o	Moy. : 67 o/o	Moy. : 27 o/o

En ce qui concerne l'adrénaline droite synthétique, nous avons éliminé le chiffre 62 pour 100 comme trop aberrant.

On voit donc que la différence entre l'adrénaline couramment employée par les médecins, et l'adrénaline gauche typique est bien plus grande que celle qui sépare le même produit de l'adrénaline racémique.

Nous avons ajouté à ces expériences un essai de circulation artificielle dans le train postérieur de la grenouille suivant la méthode de TRENDELENBURG, avec du liquide de Ringer et différentes adrénalines; nous avons pratiqué l'inscription automatique des gouttes qui s'écoulèrent.

EXPÉRIENCE IX

Liquide de Ringer : à 12 heures, écoulement de LI gouttes en six minutes.

Adrénaline synthétique racémique à 1 pour 2.000.000 : à 13 h. 15, écoulement de IX gouttes en 6 minutes.

Liquide de Ringer : à 14 h. 15, écoulement de LXXXVIII gouttes en six minutes.

Adrénaline gauche du commerce à 1 pour 2.000.000 : à 14 h. 35, écoulement de IX gouttes en six minutes.

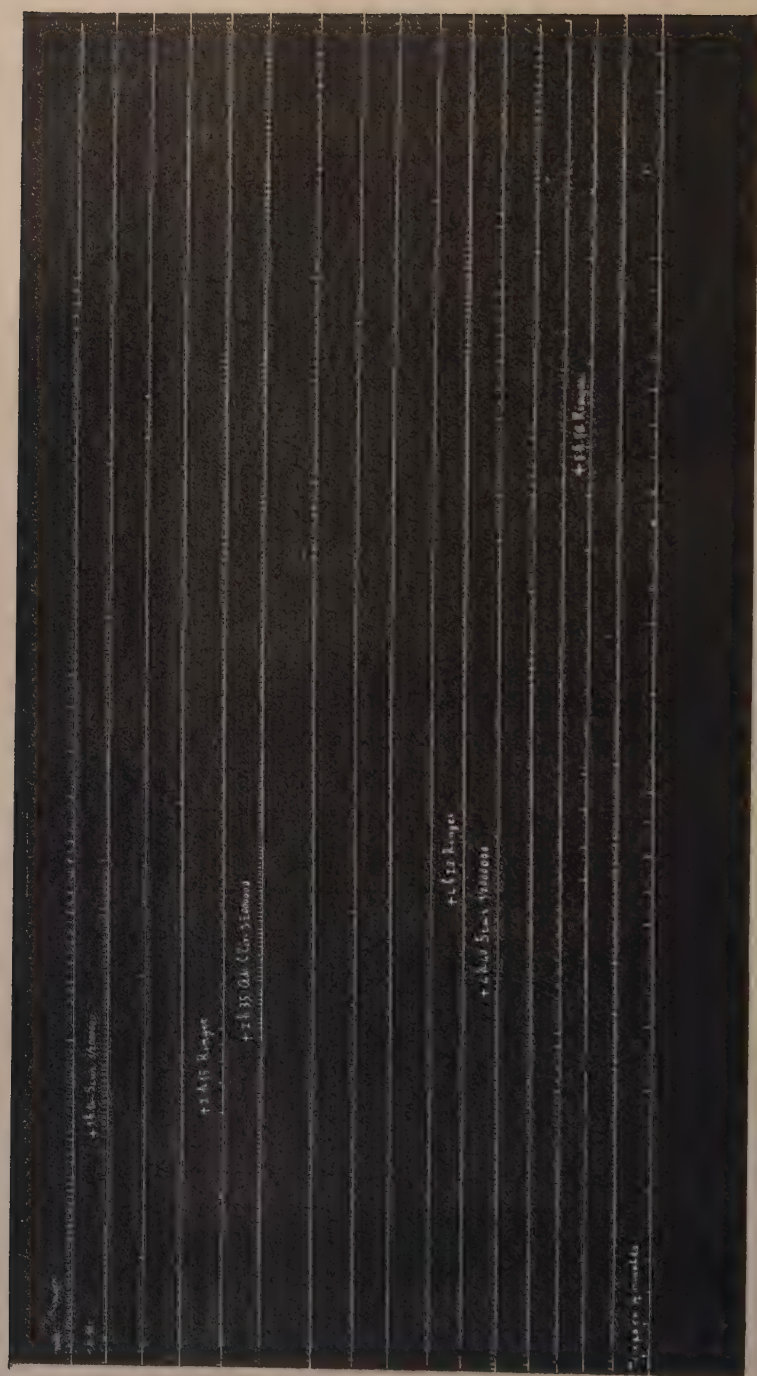
Liquide de Ringer : à 16 h. 20, écoulement de LXVIII gouttes en six minutes.

Adrénaline synthétique racémique à 1 pour 2.000.000 : à 16 h. 40, écoulement de X gouttes en six minutes.

Liquide de Ringer : à 17 h. 50, écoulement de LXII gouttes en six minutes.

(Tracé IV).

Nous avons voulu nous rendre compte de la stabilité que présente le chlorhydrate synthétique racémique cristallisé :



IV. — Circulation dans les vaisseaux de la grenouille.
 Action de l'adrénaline racémique synthétique et de l'adrénaline gauche naturelle.
 (Tracé réduit au 43/100.)

EXPÉRIENCE X

Chien de 12 kilogrammes ; même technique.

Injection de $\frac{1}{4}$ de centimètre cube à 1 pour 10.000 de :

Chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique (mis en ampoule depuis trois mois). La pression passe de 92 à 176 millimètres ; différence, 84 ; pourcentage, 82,1 pour 100.

Chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique (conservé à l'air et mis en solution extemporanément). La pression passe de 82 à 175 millimètres ; différence, 93 ; pourcentage, 92 pour 100.

Chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique (préparé récemment et mis en solution extemporanément). La pression passe de 80 à 180 millimètres ; différence, 100 ; pourcentage, 99 pour 100.

Pseudo-chlorhydrate allemand (brevet 202.169). La pression passe de 78 à 88 millimètres ; différence, 10 ; pourcentage, 9,9 pour 100.

Adrénaline racémique synthétique. La pression passe de 73 à 175 millimètres ; différence, 102 ; pourcentage, 100 pour 100.

Dans une autre série d'expériences, nous avons utilisé la méthode de M. TIFFENEAU, qui consiste à encadrer l'effet hypertenseur produit par une adrénaline donnée entre ceux que produisent des doses variables de l'adrénaline à essayer.

EXPÉRIENCE XI

Chien de 2 kil. 500. Injection de $1/4$ de centimètre cube :

Adrénaline lévogyre synthétique ; 2 millièmes de milligramme par kilogramme. La pression passe de 62 à 80 = 18.

Adrénaline droite synthétique ; 9 millièmes de milligramme par kilogramme. La pression passe de 58 à 73 = 15.

Adrénaline droite synthétique ; 16 millièmes de milligramme par kilogramme. La pression passe de 52 à 80 = 28.

Adrénaline droite synthétique ; 10 millièmes de milligramme par kilogramme. La pression passe de 54 à 79 = 25.

Adrénaline droite synthétique ; 12 millièmes de milligramme par kilogramme. La pression passe de 56 à 75 = 19.

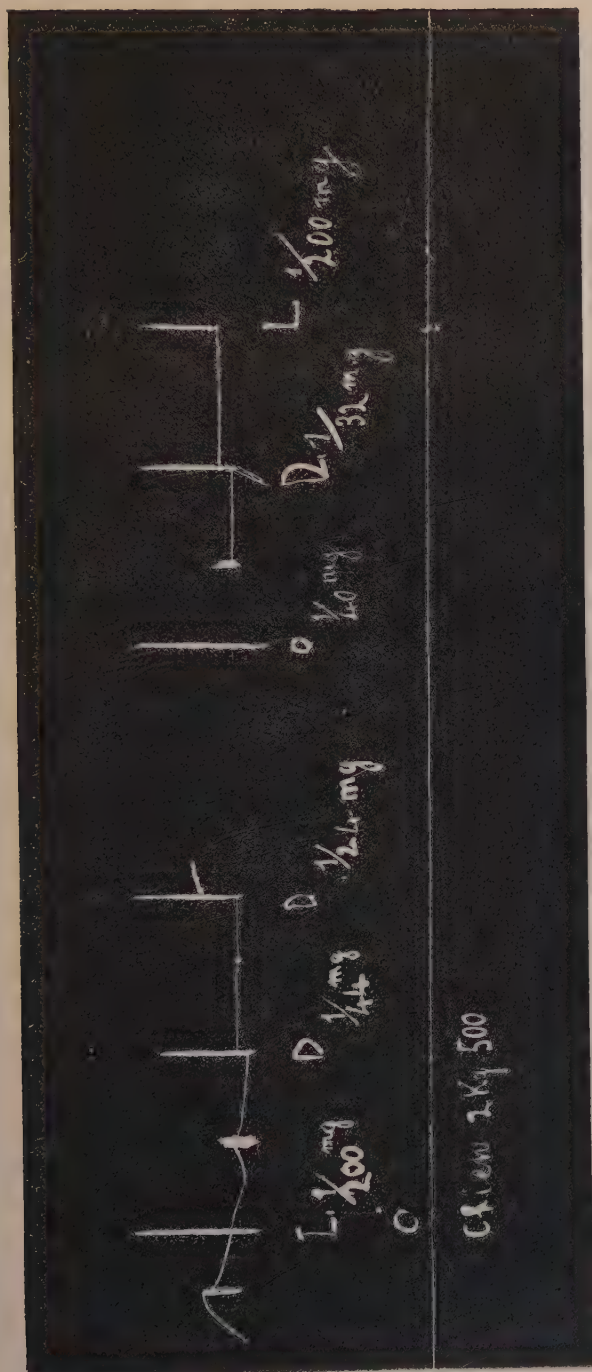
Adrénaline lévogyre synthétique ; 2 millièmes de milligramme par kilogramme. La pression passe de 57 à 76 = 19.

On peut conclure que 12 millièmes de milligramme d'adrénaline droite équivalent à 2 millièmes d'adrénaline gauche.

La proportion est de $1/6$ (tracé V).

Action sur l'iris de la grenouille.

Pour étudier l'action des adrénalines sur l'iris de la grenouille, nous avons suivi la technique suivante :



V. — Action des adrénalines synthétiques D. et L.
(Grandeur naturelle.)

L'animal est décapité, les yeux sont excisés avec précaution, placés dans deux godets de verre, au sein d'une quantité donnée de liquide de Ringer. On attend que les pupilles soient devenues punctiformes et on ajoute, soit dans l'un des godets une quantité connue d'adrénaline à essayer, soit dans les deux godets une quantité connue des deux adrénalines à comparer.

Nous mesurons, à différents intervalles, les deux principaux diamètres de la pupille avec un micromètre oculaire qui ne nous donne, bien entendu, que des mesures comparatives.

La dilatation pupillaire se faisant inégalement dans les différents diamètres, nous l'apprécions en faisant le produit des deux diamètres principaux de l'organe.

Détermination de la dose active minima
XV gouttes de liquide de Ringer
plus une goutte d'adrénaline à titre variable.

EXPÉRIENCE XII

Adrénaline gauche du commerce.

TITRE	DILUTION	MENSURATIONS		
		INITIALES	MAXIMA	DILATATION
1/2.000	1/30.000	17×8 = 136	25×22 = 550	4
1/3.000	1/45.000	16×9 = 144	24×20 = 480	3,3
1/5.000	1/75.000	23×12 = 276	28×22 = 616	2,2
1/8.000	1/120.000	20×10 = 200	25×22 = 550	2,7
1/15.000	1/225.000	17×6 = 102	25×15 = 375	3,6
1/50.000	1/750.000	15×5 = 75	17×8 = 136	1,8
1/80.000	1/1.200.000	20×5 = 100	21×19 = 210	2,1
1/100.000	1/1.500.000	14×5 = 70	18×7 = 126	1,8
1/100.000	1/1.500.000	20×10 = 200	20×15 = 300	1,5
1/150.000	1/2.250.000	15×8 = 120	15×9 = 135	1,1
1/200.000	1/3.000.000	20×8 = 160	20×8 = 160	1

EXPÉRIENCE XIII

Adrénaline racémique synthétique.

TITRE	DILUTION	MENSURATIONS		
		INITIALES	MAXIMA	DILATATION
1/1.000	1/15.000	18×6 = 108	25×23 = 575	5
1/50.000	1/750.000	12×5 = 60	20×15 = 300	5
1/80.000	1/1.200.000	13×5 = 65	15×10 = 150	2,3
1/100.000	1/1.500.000	12×7 = 84	12×7 = 84	1
1/100.000	1/1.500.000	15×8 = 120	20×10 = 200	1,6
1/200.000	1/3.000.000	14×7 = 98	14×7 = 98	1

EXPÉRIENCE XIV

Adrénaline lévogyre synthétique.

TITRE	DILUTION	MENSURATIONS		
		INITIALES	MAXIMA	DILATATION
1/100.000	1/1.500.000	19×7 = 133	22×17 = 374	2,8
1/270.000	1/6.050.000	14×5 = 70	16×7 = 112	1,6
1/300.000	1/4.500.000	17×6 = 102	18×9 = 162	1,6
1/370.000	1/5.550.000	15×6 = 90	15×6 = 90	1

EXPÉRIENCE XV

Adrénaline dextrogyre synthétique.

TITRE	DILUTION	MENSURATIONS		
		INITIALES	MAXIMA	DILATATION
1/30.000	1/450.000	15×5 = 75	15×7 = 105	1,4
1/50.000	1/750.000	14×6 = 84	14×6 = 84	1

En résumé, on peut dire que les dilutions maxima à partir desquelles les solutions d'adrénaline ne produisent plus d'effet dilatateur sur l'iris de la grenouille sont :

Adrénaline racémique : entre $1/100.000$ et $1/200.000$, soit en moyenne $1/150.000$.

Adrénaline lévogyre synthétique : $1/335.000$.

Dextrogyre synthétique : $1/50.000$.

Adrénaline commerciale : $1/200.000$.

Ce qui donnerait pour ces différents produits les valeurs relatives suivantes :

Lévogyre synthétique. . .	100	pour 100
Racémique synthétique . . .	43	—
Dextrogyre synthétique . . .	14	—
Lévogyre du commerce . . .	57	—

Nous retrouvons ici un fait analogue à ce que Fritz LOUP avait déjà observé sur la pression artérielle : à dilution maxima, les diverses adrénalines agissent inégalement, mais nous verrons à la page suivante que cette différence ne se retrouve pas avec des concentrations plus élevées.

Comparaison des différentes adrénalines à doses égales. XXX gouttes de Ringer plus I goutte d'adrénaline à titre véritable.

MENSURATIONS			MENSURATIONS		
TITRE	DILUTION	INITIALES	MAXIMA	DILATATION	
<i>Adrénaline du Commerce</i>					
1/50.000	1/1.500.000	15×8 = 120	21×18 = 378	3	
1/100.000	1/3.000.000	16×6 = 96	16×8 = 128	1,3	
<i>Adrénaline du Commerce</i>					
1/50.000	1/1.500.000	14×7 = 98	20×12 = 240	2,5	
1/100.000	1/3.000.000	15×5 = 75	17×6 = 102	1,3	
<i>Adrénaline du Commerce</i>					
1/50.000	1/1.500.000	13×6 = 78	15×12 = 180	2,3	
1/100.000	1/3.000.000	18×7 = 126	19×12 = 228	1,9	
<i>Lévoogyre Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	14×6 = 84	16×12 = 192	2,2	
1/100.000	1/3.000.000	14×5 = 70	16×10 = 160	2,3	
<i>Lévoogyre Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	15×7 = 105	17×13 = 221	2,1	
1/100.000	1/3.000.000	21×8 = 168	22×10 = 220	1,5	
<i>Dextrogyre Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	13×6 = 78	13×7 = 91	1,2	
1/100.000	1/3.000.000	16×8 = 128	16×8 = 128	1	
<i>Racémique Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	15×9 = 135	20×15 = 300	2,2	
1/100.000	1/3.000.000	15×6 = 90	16×6 = 96	1	
<i>Lévoogyre Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	14×7 = 98	19×15 = 285	3	
1/100.000	1/3.000.000	17×5 = 85	18×10 = 180	2,2	
<i>Dextrogyre Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	13×6 = 78	14×9 = 126	1,6	
1/100.000	1/3.000.000	18×7 = 126	18×10 = 180	1,1	
<i>Dextrogyre Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	14×6 = 84	15×7 = 105	1,2	
1/100.000	1/3.000.000	14×5 = 70	15×6 = 90	1,3	
<i>Racémique Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	15×7 = 105	16×12 = 192	1,8	
1/100.000	1/3.000.000	20×8 = 160	20×9 = 180	1,1	
<i>Racémique Synthétique</i>					
1/50.000	1/1.500.000	13×7 = 91	15×9 = 135	1,4	
1/100.000	1/3.000.000	16×8 = 128	18×9 = 182	1,3	

De l'examen du tableau de la page 63, on peut tirer les conclusions suivantes :

Les effets relatifs produits par les différentes adrénalines peuvent s'exprimer par les chiffres suivants :

Gauche du commerce	
racémique synthétique	= 1,36 et 1,30.
Gauche du commerce	
lévogyre synthétique	= 0,83 et 0,59.
Gauche du commerce	
dextrogyre synthétique	= 1,5 et 1,7.
Dextrogyre synthétique	
lévogyre synthétique	= 0,54 et 0,56.
Racémique synthétique	
lévogyre synthétique	= 0,80 et 0,73.
Dextrogyre synthétique	
racémique synthétique	= 0,85 et 0,77.

On ne peut donc pas regarder l'adrénaline dextrogyre comme complètement inactive.

Dans le cas présent, elle a sensiblement la moitié de l'action de la gauche; quant à l'adrénaline racémique synthétique elle représente les trois quarts de l'adrénaline gauche synthétique et les trois quarts aussi de l'adrénaline gauche du commerce.

CHAPITRE IV

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

DE L'ADRÉNALINE

On peut résumer le rôle que jouent les capsules sur-rénales dans l'organisme en disant qu'elles ont une action tonique maintenant la tonicité de la plupart des muscles lisses du corps et spécialement des vaisseaux, et une action antitoxique, grâce à laquelle les poisons endogènes sont neutralisés (poisons de la fatigue musculaire, poisons des infections), ainsi que les poisons exogènes (intoxications expérimentales ou pathologiques).

Parmi ces actions, la première relève certainement et exclusivement de l'adrénaline ; quant à la fonction antitoxique, il est certain que d'autres substances y prennent part ; mais l'adrénaline est à elle seule capable de neutraliser ou de détruire certains poisons (toxines tétaniques, diphtériques) ; d'autre part, la médication opothérapique n'agit pas uniquement à titre substitutif pour remplacer une sécrétion interne absente ou déficiente, mais aussi et surtout comme

stimulatrice et régulatrice (SAINTON), et provoque la sécrétion, soit de l'organe auquel elle correspond, soit même des organes qui lui sont physiologiquement associés.

On voit donc que le champ des applications de l'adrénaline prend une étendue immense puisqu'on pourra l'utiliser :

1° Comme traitement spécifique de l'insuffisance surrénale;

2° Comme agent angiotonique, ou plus généralement comme agissant sur divers appareils musculaires lisses (fonction leiomyotonique);

3° A titres divers, en se basant soit sur ses propriétés physiologiques, soit sur les résultats cliniques.

**Applications thérapeutiques
des propriétés physiologiques, et en particulier
de l'action vasculaire de l'adrénaline.**

L'action vaso-constrictive de l'adrénaline rend ce médicament utile dans tous les cas de paralysie vasculaire ou d'insuffisance cardiaque marquée. Ces deux états entraînent après eux une baisse de la pression artérielle, une irrigation insuffisante des centres nerveux et des troubles profonds de l'hémodynamique du cœur. L'adrénaline, en faisant contracter les vaisseaux, élève la pression artérielle, modifie la répartition du sang et peut ainsi remédier à ces troubles.

Dès 1895, BIEDL injectait des extraits surrénaux et pouvait remédier à la paralysie cardio-vasculaire chez l'homme. Expérimentalement, l'adrénaline a pu faire

échapper à la mort des animaux qui en étaient menacés par hémorragie, par narcose chloroformique (MANKOWSKY, WINTER) ou par intoxication diphtérique (MAYER).

Chez l'homme, CUSHNY, GOTTLIEB, MANKOWSKY, ont trouvé dans l'extract surrénal le remède héroïque de la syncope et CRILE l'a employé avec succès dans la mort apparente. Chez les cardiaques irréductibles, LIEBERMEISTER, JOHN, FLORSHEIM, SLIGHT, etc., ont trouvé dans l'adrénaline un médicament souvent utile.

Dans les maladies infectieuses, on admet de plus en plus l'existence fréquente d'insuffisance surrénale, en se fondant sur la clinique, l'expérience, l'anatomie pathologique; et c'est en se basant sur ces faits que l'adrénaline a été employée dans toutes les maladies infectieuses où la paralysie vasculaire et le collapsus cardiaque deviennent menaçants :

Dans la diphtérie (HUTINEL, COMBY, NETTER, BAUDOUIN).

Dans la pneumonie (SERGENT, HIRSCH, NEISSEL, KIRCHHEIM).

Dans la fièvre typhoïde : SERGENT estime que, sauf dans les formes très légères, il faut toujours penser à l'insuffisance surrénale et établir systématiquement la médication opothérapique pour prévenir et juguler dès leur apparition les lésions surrénales. NETTER, ROLLESTON, SERGENT, donnent l'adrénaline à tous les typhiques qui n'ont pas d'hémorragies intestinales; et ils s'en trouvent bien. Ce traitement augmente la résistance à l'infection, élève le taux de la diurèse, améliore l'état général, abaisse la courbe thermique,

relève le pouls. SERGENT donne à un adulte 1 milligramme à 1 mg. 5 en quatre fois dans les vingt-quatre heures par série de huit à dix jours consécutifs, séparés par des repas de trois à quatre jours. C'est en se basant sur l'examen de la tension artérielle qu'on appréciera la nécessité de varier la dose ou même de suspendre le traitement.

Dans les grands accidents à forme péritonéale, avec vomissements empêchant l'ingestion des cachets, JOSUÉ et SERGENT emploient le sérum adrénaliné à la dose de 1 milligramme par jour dans un litre de sérum injecté en deux fois.

Dans la rougeole [et la scarlatine, BAGINSKY l'a recommandé.

Dans la dysenterie bacillaire (PARHON).

Dans le choléra, la fièvre de Malte, le typhus, la grippe (LESNÉ, RÉNON et MIGNOT).

Emploi de l'adrénaline en ophtalmologie.

En pratique ophtalmologique, BATES, le premier, puis DOR ont appliqué l'extrait surrénal total aux affections oculaires : conjonctivite, kératite. DARIER, KYLE, l'emploient dans le trachome, le pannus, la panophtalmie, la conjonctivite, l'iritis. LANDOLT, NOLFBERG, ZIMMERMANN, SMITH emploient avec succès divers extraits en traitement des affections congestives et catarrhales, ainsi qu'au glaucome.

VIGNES l'emploie pour calmer l'hyperémie conjonctivale, renforcer l'action des mydriatiques dans l'iritis,

celle des myotiques dans le glaucome, celle de la cocaïne dans son emploi comme anesthésique.

DAVIDSON, SARIL l'emploient comme décongestionnant et hémostatique.

BRISOT résume ainsi les indications de l'adrénaline en oculistique :

1° Dans les interventions chirurgicales : sur les paupières en instillation, sur l'appareil lacrymal, surtout dans le cathétérisme ; sur la conjonctive palpébrale, en particulier dans le brossage des granulations ; sur la conjonctive bulbaire, en instillation dans les interventions pour strabisme où l'on peut opérer sans hémorragie, dans le glaucome. Anesthésie plus parfaite par l'association cocaïne et adrénaline ; hémostase au cours des opérations ; renforcement de l'action des myotiques.

2° Dans les affections hyperémiques ou inflammatoires : action diagnostique : l'adrénaline décongestionnant successivement les divers plans ; action curative dans les conjonctivites (sur le larmolement, la douleur), les kératites, les épisclérites, l'iritis. HARPLES (*Med. rec.*, février 1902), aurait même vu guérir un épithélioma de la paupière ; FEILCHENFELD a employé à l'intérieur avec succès l'adrénaline en solution au dix millième dans la rétinite hémorragique.

VALUDE et DUCLOS ont vu que l'instillation prolongée d'adrénaline ne produit chez le lapin que des lésions insignifiantes des vaisseaux sous-conjonctivaux.

Nous ne ferons que signaler ici l'association de l'adrénaline aux anesthésiques qui aujourd'hui est une pratique courante. Mais on l'a également associée à

l'atropinè et à la pilocarpine; la vaso-constriction qu'elle produit facilite l'action des divers collyres dans l'iritis et le glaucome.

D'une série de discussions à la Société d'ophtalmologie (1910), il résulte que l'adrénaline est précieuse pour faciliter l'action de la cocaïne, pour désobstruer les canalicules lacrymaux, pour faciliter les opérations.

DUMAS relate que M. le professeur ROLLET utilise les solutions suivantes :

SOLUTION I	SOLUTION II
Novocaïne. 0 gr. 01	Cocaïne. 0 gr. 01
Adrénaline. 0 gr. 0001	Adrénaline. 0 gr. 0001
Eau distillée 1 cm ³	Eau distillée 1 cm ³

et dit que l'addition de l'adrénaline a plusieurs avantages grâce à son pouvoir vaso-constricteur considérable : elle empêche la diffusion de la substance analgésiante qui reste ainsi le plus longtemps possible enfermée dans le champ opératoire, procurant une anesthésie plus complète et de plus longue durée, mais un peu plus retardée.

Actuellement, à la clinique ophtalmologique du professeur ROLLET, on utilise deux solutions suivantes :

La première, pour les anesthésies profondes intra-orbitaires.

Scurocaïne	4 grammes.
Adrénaline	0 gr. 01.
Eau distillée	100 grammes.

2 à 3 centimètres cubes environ donnent une anesthésie suffisante pour l'énucléation.

La deuxième est employée en injection sous-cutanée pour l'entropion, l'extirpation du sac.

Scurocaïne	1 gramme.
Adrénaline	0 gr. 01.
Eau distillée	100 grammes.

En chirurgie générale. — LANGE a employé l'action hémostatique de l'adrénaline dans diverses interventions abdominales, en particulier chez les sujets hémophiles.

BENNO-MULLER, dans une série de publications, a employé l'adrénaline pour réaliser l'anémie artificielle du champ opératoire. En particulier, il a pu effectuer facilement la résection partielle du foie chez le chien après une injection interstitielle traînante de 1 à 3 centimètres cubes d'adrénaline à 1/3000 et même à 1/5000.

En clinique, on a pu appliquer ce procédé à diverses interventions : ablation d'une partie du foie ; extirpation de la rate (ALEXANDER et MOORE), kyste hydatique, lithiase biliaire.

En urologie. — *Chirurgie uréthro-prostatique.* — Phimosis, méatotomie, rétrécissement de l'urètre, accompagné de congestion ou de spasme.

Chirurgie vésicale. — Cystoscopie (lavage avec 100 à 150 centimètres cubes de solution à 1 pour 1000 qu'on laisse en place quelques minutes.

Chirurgie rénale. — Intervention sur le rein ; compresses imbibées d'adrénaline ou applications locales pour arrêter l'écoulement sanguin (LEGUEU).

En gynécologie. — L'adrénaline a été employée

contre les hémorragies diverses et les affections utérines; comme hémostatique opératoire, comme adjuvant de l'anesthésie locale, dans diverses affections de la vulve et régions voisines.

En oto-rhino-laryngologie. — WILSON facilite le cathétérisme de la trompe en y instillant quelques gouttes d'adrénaline. Dans l'otite aiguë, l'application pharyngée d'adrénaline au voisinage de la trompe fait avorter l'affection: si elle est déclarée, l'instillation dans le conduit auditif externe ou la pulvérisation dans le naso-pharynx donnerait de bons résultats (BATES, SOMMERS, JOHNSON).

L'adrénaline a été employée comme astringent pour faire rétracter le tissu des cornets et permettre à la rhinoscopie antérieure de pénétrer jusqu'au méat moyen et même jusqu'au rhino-pharynx. WILSON, BATES, TRIVAS, soulagent les laryngites aiguës avec des attouchements et des pulvérisations d'adrénaline à 1 pour 1000. La congestion diminue, la voix reparait et les douleurs s'atténuent.

En dermatologie. — DE BEURMANN emploie l'adrénaline en injection et en applications locales pour anémier la peau et faciliter l'action des traitements photothérapiques.

L'adrénaline dans l'asthme. — KAPLAN, en collaboration avec BULOWER a employé l'adrénaline contre les accès d'asthme violents. Chez l'adulte, il prescrit d'abord X gouttes, puis X à XV en injection: il y a lieu d'être très prudent chez les sujets âgés ou artérioscléreux, quitte à recommencer au bout de cinq minutes. En trois à dix minutes on voit le pouls se

relever, l'accès se calmer; le malade expectore une assez grande quantité de mucus, les râles disparaissent et la pression atteint alors son maximum. Ce traitement n'est du reste qu'un palliatif, incapable de prévenir la genèse d'un nouvel accès; avec des précautions et de la prudence on peut le prolonger plusieurs semaines.

OBSERVATIONS

Nous avons essayé l'emploi du chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique dans un certain nombre de cas provenant des hôpitaux de Lyon et avons autant que possible comparé avec des préparations gauches d'origine naturelle. Nous nous sommes adressé principalement aux cas d'ophtalmologie qui nous permettent de constater *de visu* les effets vaso-constricteurs de l'adrénaline, son action sur la tension intra-oculaire et les modifications pupillaires.

Ces observations ont été recueillies dans les services de M. le professeur ROLLET, M. le professeur LANNOIS et des docteurs ROUBIER, REBATTU, DUMAS ainsi qu'à l'hôpital Saint-Joseph dans le service de M. le D^r GOULLIoud. Nous les classerons ainsi :

Ophtalmologie : Affections inflammatoires, traumatisme. Interventions. Tensions de l'œil normal.

Oto-rhino-laryngologie : Epistaxis.

Gynécologie : Hématocèle pelvienne.

Médecine générale : Tuberculose; fièvre typhoïde.

I. OPHTALMOLOGIE

OBSERVATION I

(Service du Professeur ROLLET.)

Conjonctivite aiguë.

D... Charles, cinquante-six ans, manoeuvre.

Le 1^{er} janvier 1921, début inflammatoire au niveau des paupières avec prurit, photophobie, épiphora et sécrétions muqueuses agglutinant les bords des paupières. La conjonctive présente une rougeur intense et diffuse plus marquée cependant vers le fornix et les culs-de-sac qui, eux, font saillie sous forme d'un pli quand on éverse la paupière. Quelques flocons muco-purulents recouvrent la conjonctive. On note la présence de ganglions préauriculaires sensibles à la pression. L'examen microscopique révèle la présence du pneumocoque et du streptocoque. Le traitement par l'argent colloïdal associé au chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième, dont l'action fait nettement pâlir la muqueuse, donne une régression des symptômes après une quinzaine d'instillations.

OBSERVATION II

(Service du Professeur ROLLET.)

Impétigo facial. Conjonctivite.

C... Fernande, dix ans.

La malade présente de l'impétigo facial et des cicatrices d'adénite suppurée. Les paupières sont très tuméfiées; elle a du blépharospasme. On remarque un pinceau vasculaire cornéen (pannus scrofuleux). Sous l'influence du chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième on voit nettement pâlir et s'anémier cette néo-formation vasculaire. Avec ces instillations, et le traitement habituel

(pommade jaune et bleu de méthylène), on obtient une guérison complète au bout d'une dizaine de jours.

OBSERVATION III

(Service du Professeur ROLLET.)

Ophthalmie purulente.

L... Henri, consultation du 25 novembre 1920. Malade ayant une ophthalmie purulente double, d'origine gonococcienne, beaucoup plus prononcée à droite. A gauche, début de l'infection, hyperémie de la conjonctive. Quelques gouttes de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 2000, employé comme collyre, donnent, après deux minutes d'attente, une vaso-constriction intense des vaisseaux de la conjonctive et un blanchissement très marqué. L'affection s'améliore sous l'influence de l'adrénaline associée au traitement classique.

OBSERVATION IV

(Service du Professeur ROLLET.)

Conjonctivite printanière.

C. . Raymond, treize mois.

Le petit malade est présenté avec une conjonctivite printanière.

A l'examen de la paupière on constate des granulations blanchâtres, en pavé, de dimensions d'une tête d'épingle avec hyperhémie généralisée de la conjonctive bulbaire et palpébrale.

Le traitement à l'argyrol reste sans effets pendant quinze jours.

Par contre, des instillations journalières de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 2000 associées au traitement par les sels d'argent, donnent une amélioration notable.

OBSERVATION V

(Service du Professeur ROLLET.)

Conjonctivite phlycténulaire.

F... Lucien, dix ans.

Présente à l'entrée un larmoiement intense et une hyperémie conjonctivale surtout marquée à l'œil gauche.

Au traitement par l'oxyde jaune de Hg qui seul ne donne pas une amélioration très rapide, on associe le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique qui, après une dizaine d'instillations à 1 pour 2000, donne une régression nette et constante du processus inflammatoire.

OBSERVATION VI

(Service du Professeur ROLLET.)

Glaucome avec luxation congénitale du cristallin.

G... André, dix-huit ans, entre dans le service le 12 décembre 1920.

A l'entrée on constate, en même temps qu'une luxation congénitale du cristallin, des phénomènes glaucomateux datant de trois mois, tels que : larmoiements, douleurs oculaires, vision trouble, et une conjonctive très hyperémiée.

Comme traitement d'attente, on pratique des instillations quotidiennes de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 1000 qui ont soulagé nettement le malade en diminuant les phénomènes inflammatoires, sans évidemment empêcher pour cela l'opération (iridectomie antiglaucomateuse) qui a eu lieu le 18 décembre 1920.

OBSERVATION VII

(Service du Professeur ROLLET.)

Conjonctivite granuleuse.

A... Jeanne, entrée dans le service le 26 novembre 1920.

La malade souffre depuis sa jeunesse d'une conjonctivite granuleuse. Elle a toujours eu du blépharospasme. L'œil gauche a une vision très trouble, une hyperémie conjonctivale très accentuée. On note la présence d'une taie dans le cadran inféro-externe de la cornée et de granulations cicatrisées à la paupière supérieure. L'action anesthésique de la cocaïne a été notablement augmentée en lui associant le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique, ce qui a permis de pratiquer des cautérisations au sulfate de cuivre avec peu de douleurs. En même temps, le chlorhydrate d'adrénaline, par son action propre, a diminué d'une façon sensible l'hyperémie de la conjonctive.

OBSERVATION VIII

(Service du Professeur ROLLET.)

Conjonctivite granuleuse bilatérale.

V... Reine, vingt ans.

La malade rentre dans le service pour une conjonctivite granuleuse bilatérale, à la suite d'une contamination par sa mère trachomateuse.

L'affection a débuté en 1909. Traitement en 1914 avec sulfate de zinc et oxyde jaune de Hg.

A l'entrée on constate : O. D., une cornée laiteuse et une conjonctive très hyperémiée et à O. G. une cornée très opaque avec une hyperémie moins marquée de la conjonctive.

La face interne des paupières présente les granulations caractéristiques du trachome.

Dans ce cas, le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième, a, par son action propre, diminué l'hyperémie de la conjonctive et, associé à l'action anesthésique de la cocaïne, permis le traitement habituellement si douloureux de la cautérisation au crayon de sulfate de cuivre.

OBSERVATION IX

(Service du Professeur ROLLET.)

Blépharo-conjonctivite.

B... Louise, onze ans.

La malade présente un catarrhe des voies lacrymales datant de deux mois, avec un épaissement des paupières plus marqué à gauche, épiphora constant.

On essaye en vain un catéthérisme des voies lacrymales qui échoue. Vu cet échec, on se contente d'un traitement au précipité blanc associé à des instillations de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique qui amènent un pâlissement immédiat de la conjonctive.

OBSERVATION X

(Service du Professeur ROLLET.)

Conjonctivite folliculaire.

L... Marie, quatorze ans.

La malade vient à la consultation pour une conjonctivite folliculaire hyperémique datant de quinze jours.

On instille comparativement dans chaque œil, une solution mère d'adrénaline animale à 1 pour 1000 et de chlorhydrate d'adrénaline synthétique également au millième. On constate après un minute environ que les conjonctives respectives des deux yeux pâlissent d'une façon égale, sans aucune différence appréciable à l'inspection pour l'un ou l'autre œil.

OBSERVATION XI

(Service du professeur ROLLET.)

Ulcère cornéen.

C... Pierre, seize ans, mineur.

Le malade a eu, il y a environ quinze jours, un morceau de houille dans les yeux, et présente actuellement un ulcère cornéen. On ne remarque pas de suppuration du sac, mais une manifestation irritative assez violente (blepharospasme) accompagné de rétrécissement de la pupille et d'injection ciliaire et conjonctivale.

Le traitement par lavages quotidiens, bleu de méthylène et instillations de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à un millième amène la régression de l'ulcère ne laissant qu'une petite cicatrice insignifiante.

OBSERVATION XII

(Service du professeur ROLLET.)

Ulcère marginal de la cornée.

R... Marcel, sept ans.

L'enfant se présente avec de la photophobie, rougeur conjonctivale et ulcération cornéenne marginale.

Le traitement classique de l'affection (oxyde jaune et bleu de méthylène) associé à des instillations de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au 2 pour 1.000 amène une amélioration nette au bout de trois semaines.

OBSERVATION XIII

(Service du professeur ROLLET.)

Kératite impétigineuse.

J... Raymond, cinq ans.

Sujet présentant la diathèse scrofuleuse avec pédiculose

et impétigo facial. On remarque une conjonctive très rouge, une infiltration superficielle de la cornée (phlycténulaire), plus particulièrement marginale, accompagnée de spasme des paupières (blépharospasme scrofuleux).

Le traitement aux sels d'argent associé avec la pommade jaune et des instillations de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique, donne une guérison complète au bout de trois jours.

OBSERVATION XIV

(Service du professeur ROLLET.)

Kératite interstitielle.

H... Joseph, vingt-quatre ans.

Le malade présente successivement sur les deux cornées des opacités grisâtres à début marginal. On note un cercle péricératique, léger pannus, une conjonctive très enflammée et une tension supérieure à la normale.

L'hyperémie conjonctivale ainsi que l'injection péricératique semblent être influencées par des instillations de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique employées concurremment avec la radiothérapie et le traitement anti-syphilitique.

OBSERVATION XV

(Service du professeur ROLLET.)

Kératite interstitielle.

H... Joseph, vingt-quatre ans.

Le malade présente des signes de kératite interstitielle avec antécédents spécifiques nets. Le début remonte à 1919. Actuellement, opacité très marquée de l'œil gauche, hyperémie de la conjonctive. Il voit bouger les doigts sans les compter.

L'œil droit a une conjonctive très hyperémiée et de

petites hémorragies conjonctivales surtout marquées à la paupière inférieure. Cornée laiteuse. En même temps qu'un traitement au novarsénobenzol, on instille du chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 1.000 qui fait disparaître les hémorragies punctiformes palpébrales de la conjonctive.

OBSERVATION XVI

(Service du professeur ROLLET.)

Ecchymose conjonctivale.

G... Victor, dix-sept ans.

On remarque une ecchymose conjonctivale très accentuée, chez un jeune homme présentant une toux coqueluchoïde. La résorption de cette ecchymose a été nettement favorisée par des instillations de chlorhydrate d'adrénaline synthétique.

OBSERVATION XVII

(Service du professeur ROLLET.)

Contusion oculaire.

G... Victor, neuf ans.

L'enfant est tombé sur l'angle d'un fourneau; l'œil est très rouge (hyperémie conjonctivale très marquée ainsi que cercle périkeratique, épanchement sanguin dans le vitré); « hémophtalmos ». On note une légère coloration de l'iris ainsi que du myosis qui est de très mauvais pronostic (tension légèrement augmentée). Sous l'influence de l'atropine, port du pansement, repos, et de quelques instillations de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique pour diminuer l'hyperémie, on observe une guérison complète en quinze jours.

OBSERVATION XVIII

(Service du professeur ROLLET.)

Ptérygion.

H... Jules, cinquante ans, chaudronnier.

Le malade se présente à la consultation avec un ptérygion double, sous forme d'une membrane légèrement vasculaire, allant jusqu'au centre de la cornée.

Intervention après instillations de cocaïne et de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique (cette dernière faisant nettement blanchir la muqueuse). On libère cette membrane au moyen du couteau de Demarres. L'anesthésie fut parfaite.

OBSERVATION XIX

(Service du professeur ROLLET.)

Corps étranger de la cornée.

C... Hippolyte.

Le malade a reçu un débris de caillou sur la cornée il y a deux jours. On note une rougeur intense de l'œil et de la photophobie. L'enlèvement de ce corps étranger avec la petite gouge cornéenne fut pratiqué après anesthésie à la cocaïne dont l'action a été nettement renforcée par le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique.

OBSERVATION XX

(Service du professeur ROLLET.)

Dacryocystite.

C... Raymond.

Le malade présente du larmolement depuis deux mois. Pour caractériser la nature de l'obstruction du canal lacrymo-nasal, on injecte une solution de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au [millième qui passe

dans le nez et démontre ainsi qu'il s'agit seulement d'un gonflement passager de la muqueuse qui s'est rétractée sous l'influence de ce vaso-constricteur et a pu donner passage au liquide.

OBSERVATION XXI

(Service du professeur ROLLET.)

Dacryocystite.

B... Marguerite, dix-sept ans, ménagère.

Vient à la consultation pour larmoiement de l'œil gauche et fistule spontanée datant de un mois. Une fois la période inflammatoire marquée, on procède à l'excision du sac.

Au cours de cette intervention, il se forme une petite hémorragie en nappe, suffisante pour gêner l'opération, et qui est arrêtée par un tamponnement avec la solution de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 1.000. L'ablation du sac peut se poursuivre par morcellements dans de bonnes conditions.

Nous avons pu recueillir à la clinique de M. le professeur Rollet quelques observations sur l'action de l'adrénaline vis-à-vis de la tension intra-oculaire et, parallèlement, des modifications pupillaires. La question est encore actuellement à l'étude ; mais il semble résulter des expériences en cours que le chlorhydrate d'adrénaline synthétique et l'adrénaline animale fournie par les hospices ont une action hypotensive et mydriatique presque analogue.

Nous donnons ci-dessous quelques-unes des observations qui nous ont paru les plus caractéristiques de cette action.

OBSERVATION XXII

(Service de M. le professeur ROLLET.)

G... Philippe, dix-huit ans, chaudronnier.

Oeil gauche normal.

Le 3 avril 1921, tension prise au tonomètre de Schioetz ; après instillation d'holocaïne à 1 pour 100 n'a pas d'action sur la tension oculaire. T. O. G. : 19 millimètres Hg.

On instille II gouttes de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième.

Après une demie heure, la tension a baissé de 19 à 16 millimètres Hg, s'accompagnant d'une dilatation pupillaire progressive.

Une heure après, la tension demeure à 16 millimètres Hg et la dilatation reste accentuée.

Le lendemain, la tension est redevenue normale et la mydriase a disparu.

Le 7 avril 1921, sur le même sujet : T. O. G. : 19.

Instillation de quelques gouttes d'adrénaline animale fournie par les hospices.

La tension baisse de 19 à 15 millimètres Hg après quarante-cinq minutes.

La dilatation pupillaire qui accompagne cette chute de tension est très marquée; elle persiste encore un peu six heures après; la tension est de 17 millimètres Hg.

OBSERVATION XXIII

(Service de M. le professeur ROLLET.)

Zona ophtalmique gauche; O. D. normal.

V... Louis, quatre-vingt-deux ans.

Le 3 avril 1921, après instillation de quelques gouttes d'holocaïne à 1 pour 100, T. O. D. : 17 millimètres Hg.

On instille III gouttes d'adrénaline animale fournie par

les hospices. Après une heure, la tension a baissé de 17 à 15 millimètres Hg. La dilatation pupillaire est très marquée.

Le 7 avril 1921, mêmes conditions d'expérience.

On instille III gouttes de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 100.

La tension, après une heure, passe de 17 à 15 millimètres Hg. Dilatation pupillaire très accentuée.

On voit que, dans ce cas, les résultats sont absolument identiques.

OBSERVATION XXIV

(Service de M. le professeur ROLLET.)

Perforation glaucomateuse O. G. ; O. D. normal.

D... Annette, soixante et onze ans.

Le 2 avril 1921, instillations de quelques gouttes d'holocaïne. T. O. D. : 27 millimètres Hg.

On instille III gouttes de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique; la tension passe de 27 à 24 millimètres Hg.

Dilatation pupillaire très marquée.

OBSERVATION XXV

(Service de M. le professeur ROLLET.)

Ulcère de la cornée O. G. ; O. D. normal.

V... Henri, terrassier, cinquante-neuf ans.

Tension prise au tonomètre de Schiøetz. Après instillation de quelques gouttes d'holocaïne, T. O. D. = 15 millimètres Hg. On instille III gouttes de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique. Après une heure, la tension passe de 15 à 12 milligrammes Hg; la dilatation pupillaire est absolue.

Le lendemain, la tension est de nouveau de 15 millimètres Hg ; la pupille est revenue à son état normal, mais la veille le trouble de la vision dû à la mydriase a persisté jusqu'au soir. On constate une très légère hyperémie réactionnelle.

II. OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

OBSERVATION XXVI

(Service du professeur LANNOIS.)

Epistaxis.

Louise T... Entrée dans le Service le 21 novembre 1920.

Malade n'ayant, auparavant, jamais saigné du nez, pas d'antécédents d'hémophilie, eut subitement le 18 novembre un épistaxis abondant ; le sang coula par filet et d'une façon ininterrompue pendant une demie heure. Nouvelles épistaxis les jours suivants.

A l'entrée dans le Service, on constate à l'examen des fosses nasales une légère inflammation de la muqueuse et la rupture, à la partie antéro-inférieure de la cloison nasale, d'un petit bouquet vasculaire. Avec un tampon imbibé d'une solution de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 1000, on touche la muqueuse, qui blanchit, se rétracte et on la cautérise ensuite à l'acide chromique. L'hémorragie s'arrête pour reprendre le lendemain par légers suintements, qui cessent définitivement après cautérisation au nitrate d'argent.

OBSERVATION XXVII

(Service du professeur LANNOIS.)

Malade venant à la consultation pour gros cornet, synéchies du cornet inférieur avec la cloison et inflammation de cette dernière.

Des attouchements faits avec un tampon imbibé d'une

solution de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique à 1 pour 1000 donnent seulement une rétraction partielle de la partie antéro-supérieure du cornet avec une toute petite tache blanche.

Dans ce cas particulier, la solution mère d'adrénaline du commerce à 1 pour 1000 sembla agir plus activement.

III. GYNÉCOLOGIE

OBSERVATION XXVIII

(Service du D^r GOULLIQUET.)

Hématocèle pelvienne.

M^{lle} Péroline P..., vingt-quatre ans, entrée dans le Service le 6 novembre 1920 pour appendicite.

L'affection remonte au 8 octobre, où la malade eut une première crise de péritonite (vomissements, coliques violentes, surtout marquées à droite), qui fit songer à une appendicite et qui survint au moment de ses époques, lesquelles avaient un retard de huit jours environ. Depuis elle ne cessa d'avoir des pertes rouges.

Le 22 octobre, nouvelle crise et météorisme abdominal.

A son entrée, le 6 novembre 1920, on est frappé par la pâleur de la malade, qui garde le lit depuis un mois et demi, les muqueuses sont décolorées, elle a une asthénie profonde, mais sa température, d'après ses dires, n'a jamais dépassé 38 degrés. Elle continue à perdre en rouge. On constate un peu de colostrum à la pression du sein, et au toucher vaginal on note la présence d'un gros abcès dans le douglas remontant à trois travers de doigt de l'ombilic.

Le 17 novembre, on intervient par laparotomie et on trouve une volumineuse hématocèle enkystée. Les parois de fibrine se rompent, tous les caillots sont enlevés, mais la poche hématique saigne abondamment, ce qui nécessite un drainage abdominal par mèches et drains. Dans l'après-midi qui suivit, il s'écoula une quantité notable de sang

par le drain, et on lui fit une injection de 2 litres de sérum adrénalisé (avec la solution mère à 1 pour 1000 d'adrénaline animale); elle eut pour effet seulement de faire descendre le pouls de 146 à 116.

Le lendemain, la température et le pouls augmentent, l'état de la malade est très précaire, les muqueuses sont complètement décolorées. Après une injection de 1 litre de sérum physiologique, la tension prise au Recklinghausen donne : $T. = 9,5/6$.

On lui fait alors à 14 heures une injection de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique, qui a pour effet de porter la tension à $T. = 13/7,5$ et de faire descendre régulièrement le pouls de 140 à 120, puis à 90.

Le lendemain, on constate une amélioration nette. Les muqueuses deviennent rosées. La malade accuse un bien-être général et est en bonne voie de guérison, malgré la grosse perte de sang due à son hématocele et à l'intervention chirurgicale, le pouls devient de plus en plus régulier et bien frappé, la tension est normale.

IV. TUBERCULOSE

OBSERVATION XXIX

(Service du D^r ROUBIER.)

Tuberculeux.

Chez une série de malades hypotendus, on a pratiqué des injections sous-cutanées de 1 milligramme de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique.

Les malades sont des bacillaires pour la plupart (le diagnostic résumé est indiqué dans le tableau pour chacun d'eux).

L'injection a été faite à 10 heures du matin dans tous les cas, c'est-à-dire en dehors de toute période digestive.

Tension artérielle mesurée par la méthode palpatoire avec l'appareil de Gallavardin-Lépine :

NOMS ET AGE	DIAGNOSTIC	TENSION ARTÉRIELLE			
		avant	1/2 heure après	1 heure après	24 heures après
R. Georgette, 18 ans.	Infiltration étendue des deux poumons. Toux émétisante opiniâtre.	9/5,5	10,5/7	10,5/6,5	9/5,5
D. Joséphine, 33 ans.	Emphysème ancien, bronchite récente.	12/8,5	13,5/9,5	13/9,5	12/9
D. Alice.	Bacilliose fibreuse, sommet gauche.	9,5/6,5	11/8	10/7,5	9,5/6/5
G. Marie.	Induration fibreuse, sommet droit.	9,5/7	10/7,5	9,5/6,5	9,5/7

V. FIÈVRE TYPHOÏDE

OBSERVATION XXX

(Service du Dr DUMAS.)

*Fièvre typhoïde. — Parotidite suppurée du côté droit.
Ictère avec gros foie et grosse rate.*

B... André, seize ans, ajusteur.

A l'entrée : malade peu prostré, répondant bien aux questions. Pas d'amaigrissement marqué, mais une teinte subictérique du visage très prononcée.

Les muqueuses des lèvres et des gencives sont décolorées, langue saburrale, ni framboisée, ni rôtie. Abdomen non ballonné, souple, indolore au palper, pas de gargouillements dans les fosses iliaques.

Quelques taches rosées.

La rate est augmentée de volume, on sent son rebord inférieur.

Le foie est hypertrophié ; son bord inférieur est à trois travers de doigt environ du bord costal.

Aux poumons, râles de bronchite disséminés, expectoration muco-purulente avec quelques crachats hémoptoïques.

Au cœur : pointe dans le Ve espace. Ondulations sur région précordiale à chaque systole. Au palper, sensation d'un rythme à 3 temps.

Hémoculture positive en Eberth.

Les jours suivants, l'amélioration de l'état général est notoire.

On constate la disparition de l'ictère, urines de couleur normale, matières colorées, apyrexie $< 37^{\circ}5$.

Le 12 janvier 1921, la tension est T. : 11/7,5, le pouls : 92.

A cette date, on lui fait une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième.

	Avant l'injection	5 minutes après	30 minutes après	Le lendemain
Tension . .	11/7,5	11/7,5	11,5/8	12,5/8
Pouls. . .	92		84	

On constate que l'augmentation de tension est nette et appréciable.

OBSERVATION XXXI

(Service du Dr DUMAS.)

Fèvre typhoïde.

B... Joseph, dix-neuf ans.

Le malade présente à l'entrée une température en plateau entre 39 et 40 degrés, de la prostration, de la céphalée. Il a une langue sèche et rôtie, des gargouillements abdominaux, de la diarrhée ; quelques taches rosées.

Pas d'ulcérations vélo-palatines, une rate et un foie peu volumineux.

Aux poumons : Bronchite diffuse, submatité légère de la base droite.

Le 13 janvier 1921, quinze jours après son admission à l'hôpital, on constate que le météorisme a diminué notablement. Foie et rate non perçus. Les bruits du cœur sont faibles, léger dicrotisme depuis cinq jours. Hémoculture

négative, mais fièvre typhoïde certaine. La sœur du malade a été contaminée par lui.

Le 14 janvier 1921, la tension étant de 11,5/6 (Gallavardin-Lépine), on lui fait une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième.

	Avant l'injection	15 min. après	30 minutes après	Le lendemain
Tension. . .	10,5/6	11/7	12/7,5	10/6,5
Pouls . . .	100		88	92

L'augmentation de tension est nettement appréciable trente minutes après l'injection.

OBSERVATION XXXII

(Service du Dr DUMAS.)

Fièvre typhoïde.

R... Aimé, vingt-huit ans.

Le 29 décembre 1920, à l'entrée, on constate une température en plateau à 40 degrés. Malade très prostré, il présente de la céphalée, des gargouillements abdominaux, de la diarrhée, de nombreuses taches rosées, une rate grosse et perceptible.

Aux poumons : Bronchite diffuse.

Au cœur : Assourdissement des bruits cardiaques; pouls dicrote. Hémoculture positive en Eberth.

Le 14 janvier 1921, injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième.

	Avant injection	15 minutes après	30 minutes après	Le lendemain
Tension. . .	12,5/8	12,5/8	13/8	12,5/7,5
Pouls . . .	100		92	92

L'augmentation de tension a été dans ce cas particulier moins appréciable que dans les cas précédents.

OBSERVATION XXXIII

(Service du Dr DUMAS)

Fièvre typhoïde.

P... Jeanne, trente-huit ans.

La malade présente, à l'entrée, des frissons, de la courbature, de la céphalée, de l'anorexie, une température en plateau entre 30 et 40 degrés.

On constate une langue saburrale, rouge au bord; des ulcérations du pilier postérieur droit; du météorisme abdominal; de légers gargouillements; quelques taches rosées, dont trois ou quatre seulement typiques. Hémoculture positive en Eberth.

Rate et foie non perçus.

Pas de submatité de la base droite.

Le 18 janvier 1921, l'état général de la malade accuse une légère amélioration. La tension (Gallavardin-Lépine) est de 8,5/7. Le pouls est à 116. Ce même jour, on lui fait une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique au millième.

	Avant l'injection	15 min-après	30 minutes après	1 h. après
Tension. . .	8,5/7	10/7,5	10,5/7,5	10/7
Pouls . . .	116		108	

On constate une augmentation de tension de 1,5 après l'injection.

OBSERVATION XXXIV

(Service du Dr REBATTU.)

Fièvre typhoïde avec adynamie.

S... Jean, boulanger, trente-sept ans.

Le malade entre à l'hôpital dans un état de prostration très accentué.

Il présente une fièvre en plateau entre 39 et 40 degrés,

un pouls dicrote à 95, une céphalée intense, il a eu quelques épistaxis.

A l'examen : Langue saburrale, rouge aux bords, pas d'ulcérations vélo-palatines, quelques gargouillements, pas de diarrhée, un peu de constipation, hypertrophie splénique légère, peu de taches rosées. Dans les urines, petit disque d'albumine.

Aux poumons : bronchite légère avec submatité de la base droite.

Au cœur : dédoublement du deuxième bruit, hypotension artérielle marquée 90/50 (Gallavardin-Lépine).

On injecte, sous la peau, le 28 décembre 1920, 1 centimètre cube de solution au millième de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique.

	Avant l'injection	5 minutes après	25 minutes après	5 heures après
Tension.	9/5	10/6	9,5/5,5	9,5/6

Le lendemain, on injecte 1 centimètre cube de la solution au millième d'adrénaline (animale), fournie par les hospices.

	Avant l'injection	5 minutes après	25 minutes après	5 heures après
Tension.	9,5/5,5	10,5/7	10,5/6,5	9,5/6

Avec les deux produits, l'augmentation de tension artérielle a été très nette. Leur activité a paru sensiblement équivalente.

Revu le 5 janvier 1921, le malade est apyrétique depuis quatre jours. Il présente même aujourd'hui un peu d'hypothermie. Les signes généraux se sont amendés, mais il persiste un peu d'hypotension (10/6).

On fait une autre injection de chlorhydrate d'adrénaline synthétique (1 centimètre cube de la solution au millième).

	Avant l'injection	15 minutes après	30 minutes après
Tension.	10/6	10,5/7	11,5/7,5
Pouls	104	96	92

OBSERVATION XXXV

(Service du Dr REBATTU.)

Fièvre typhoïde avec adynamie.

C., Leonello, vingt-trois ans.

A l'entrée : Malade très prostré, répondant mal aux questions qu'on lui pose ; il reste immobile, les traits tirés, la température égale 40 degrés. Il présente une langue sèche, non saburrale, framboisée sur les bords, un abdomen ballonné, des selles diarrhéiques, pas de gargouillements dans les fosses iliaques ; taches rosées typhiques s'effaçant à la pression.

Au cœur : tachycardie ; la pointe bat vers le mamelon ; la tension est de 10/6. Les jours suivants, aggravation de l'état général et des hémorragies intestinales répétées et abondantes qui ont pour effet de provoquer un abaissement notable de la tension.

Le 27 décembre 1920, on injecte sous la peau 1 centimètre cube de la solution au millième de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique.

Avant l'injection 5-minutes après 25 minutes après 5 heures après

Tension.	8,75/5,5	10,5/6,5	11/7	9,5/6
----------	----------	----------	------	-------

Deux jours après, on injecte 1 centimètre cube de la solution au millième d'adrénaline (animale) fournie par les hospices.

Avant l'injection 5 min. après 25 min. après 5 h. après

Tension	9,5/5,5	10/6	9,5/6	8,5/5,5
---------	---------	------	-------	---------

En comparant les résultats obtenus avec les deux produits, on constate que l'augmentation de tension respective est sensiblement équivalente.

OBSERVATION XXXVI

(Service du D^r REBATTU.)

Fièvre typhoïde, forme ataxo-adynamique.

C... Victor, vingt-trois ans.

A l'entrée : Malade très prostré, facies amaigri. Il a des frissons continuels, une température à 40 degrés, un pouls à 124.

On constate une langue framboisée, pas d'ulcérations vélo-palatines, un abdomen ballonné, un ventre assez souple, pas de gargouillements dans les fosses iliaques, de la constipation.

Le foie n'est pas perçu à la palpation, la rate donne une matité à trois travers de doigt environ du rebord des fausses côtes.

Dans les urines : Disque moyen d'albumine.

Aux poumons : Submatité de la base droite avec râles fins au même niveau. Bronchite diffuse.

A l'examen du cœur, fait quelques jours après l'entrée du malade, on note : embryocardie sans assourdissements avec arythmie passagère sans intermittence vraie.

Le 24 décembre 1920 (deux semaines après l'admission du malade à l'hôpital) on lui injecte 1 centimètre cube de solution au millième d'adrénaline animale fournie par les hospices.

	Avant l'injection	5 min. après	25 min. après	5 heures après
Tension . .	10,5/5,5	11/6,5	10,5/6,5	11/6,5

Trois jours après, on injecte sous la peau 1 centimètre cube de solution au millième de chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique.

	Avant l'injection	5 min. après	25 minutes après	5 heures après
Tension . .	8,5/5	10/5,5	10,5/5,5	10,5/5,5

La comparaison des résultats obtenus avec les deux produits montre la presque égalité des augmentations respectives de tension ; le point de départ pour la seconde étant beaucoup plus bas.

A titre de comparaison nous citons ici les chiffres qui ont été obtenus par KAUERT (*Deut. arch. f. Kl. Med.*, 1910, Bd 100, p. 381). On trouve, en effet, très peu de documents numériques relatifs aux effets de l'injection sous-cutanée d'adrénaline. Cet auteur a fait des injections sous-cutanées, à l'homme, d'adrénaline synthétique gauche de Höchst. Il a donné les chiffres en centimètre cube d'eau que nous avons transformés, pour faciliter la comparaison, en centimètre de Hg.

Pages	Injections faites	La pression passe de	Différence
392,	1 mg. (poitrine),	19,9 à 23,7	3,8
393,	1 mg. (poitrine),	11,7 à 14,5	2,8
—	2 mg. (poitrine),	11,8 à 15,5	3,7
—	2 mg. (poitrine),	11,1 à 12,7	1,6
—	1 mg. (poitrine),	12,4 à 15,3	2,9
—	1 mg. (poitrine),	12,7 à 16,4	3,7
—	1 mg. (poitrine),	12,7 à 14,9	2,2
394,	2 mg. (?),	16,2 à 18,1	1,9
395,	1 mg. (poitrine),	16,8 à 19,4	2,6
396,	0,7 mg. (poitrine),	9,1 à 10,2	1,1
—	1 mg. (cuisse),	10,4 à 11,2	0,8
—	2 mg. (poitrine),	10,2 à 13,1	2,9
—	2 mg. (cuisse),	10,8 à 13,3	2,5
398,	1 mg. (poitrine),	11,7 à 14,6	2,9
—	1 mg. (cuisse),	12,1 à 13,1	1
405,	2 mg. (?),	11,2 à 14,9	3,7
—	1 mg. (?),	11,1 à 13,1	2

Cet auteur a remarqué lui-même que les effets étaient différents suivant que l'on faisait l'injection à la poitrine ou aux membres inférieurs.

Si nous prenons celles de ses observations dans lesquelles on a fait l'injection aux membres inférieurs, nous trouvons une moyenne de 0 cm. 9 pour 1 milligramme et de 2 cm. 5 pour 2 milligrammes.

A la poitrine, nous trouvons avec 1 milligramme une moyenne de 2 cm. 8 et de 2 cm. 5 pour 2 milligrammes.

A titre de comparaison, nous donnons ici les élévations de pression que nous avons observées chez les typhiques, la plupart des observations de KAUFERT se rapportant à des maladies infectieuses, fièvre typhoïde ou pneumonie.

Les élévations que nous avons observées avec le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique sont de : 0,5, 1,5, 0,5, 1,50 cm. Hg. dans le service du D^r DUMAS et de 1, 2, 2,25 cm. Hg. dans le service du D^r REBATTU, soit en moyenne 1 cm. 35 Hg.

On ne peut donc ici encore être fondé à regarder l'adrénaline racémique comme deux fois moins active que l'adrénaline gauche.

CONCLUSIONS

I. — L'adrénaline synthétique racémique présente la composition et les propriétés physico-chimiques de l'adrénaline naturelle, au pouvoir rotatoire près.

On peut obtenir un chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique cristallisé, parfaitement stable et immédiatement soluble.

Les solutions de chlorhydrate d'adrénaline se conservent aussi bien et même mieux que celles de l'adrénaline naturelle.

II. — L'action physiologique de l'adrénaline synthétique et de son chlorhydrate est très voisine de celle de l'adrénaline naturelle. Nous pouvons conclure, dans le même sens que Fritz LOUP, que l'adrénaline racémique se comporte comme si elle renfermait 70 pour 100 d'adrénaline lévogyre.

III. — Le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique a donné en clinique des résultats à peu près identiques à l'adrénaline naturelle. En ophtalmologie, l'action vaso-constrictive constatée sur la mu-

queuse conjonctivale est à peu près équivalente à celle de l'adrénaline naturelle ; il en est de même au point de vue des effets sur la pupille et le tonus oculaire d'après nos diverses expériences faites à la clinique ophthalmologique de M. le professeur ROLLET. En médecine et en chirurgie générale son emploi n'a pas donné lieu à des différences appréciables.

IV. — Le chlorhydrate d'adrénaline synthétique racémique représente une préparation stable définie. Il se prête aux mêmes formes pharmaceutiques que l'adrénaline naturelle. Il a sur elle les avantages d'une préparation plus aisée et d'une conservation plus facile.

Vu :

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

LE DOYEN,

ROLLET

JEAN LÉPINE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 avril 1921.

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION :

LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

L. JOSSERAND

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN et MÜLLER, *Zeitschr. f. Physiolog. Chemie*, Bd. 58, 1908, p. 185.
- ABDERHALDEN et SLAVU, *Zeitschr. f. Physiolog. Chemie*, Bd. 59, 1909, p. 129.
- ABDERHALDEN et THIES, *Zeitschr. f. Physiolog. Chemie*, Bd. 59, 1909, p. 22.
- ALEXANDER et MOORG, *Lancet*, 12 janvier 1907.
- BACHEM, *Mediz. Klin.*, 1908, p. 617.
- BARGER et JOWETT, *Journal of the chemical. Soc.*, vol. LXXXVII, 1905, p. 970.
- BATES, Extrait de capsules surrénales et maladies oculaires, *New-York Med. Journ.*, mai 1896; *Méd. Rec.*, 1901.
- BIBERFELD, *Arch. f. Ges. Phys.*, Bd. 119, 1907, p. 341; *Pharmac. Journ.*, 16 mai 1908, p. 626.
- BLUM, *D. Arch. f. Kl. Med.*, Bd. 42, 1901, p. 44.
- BONNAMOUR, SARVONAT, BADOLLE, EXALLON, *Soc. Biolog.*, 10 mai 1913.
- BENNO et MÜLLER, *Berl. Kl. Ther. Woch.*, 1904, p. 25; *Wien. Kl. Rundch.*, 1904, n. 6.
- BÖTTCHER, *Ber. d. Ch. G.*, Bd. 42, 1904, p. 253.
- BRISSOT, Thèse de Paris, 1902-1903.
- CARNOT et SLAVU, *Soc. Biol.*, 1910, p. 832.
- CLOSSON, *Journ. of Biol. Chem.*, 1906; *Amer. Journ. of Physiol.*, 1907, vol. XVII.
- CONNET Hélène, *Am. J. of Phys.*, 1920, vol. LIV, p. 96.
- CUSHNY, *Journ. of Physiol.*, 1908, vol. XXXVII, p. 130; 1909, vol. XXXVIII, p. 259; *Pharmac. Journ.*, 22 mai, 1908 et 16 janvier 1909.
- DARIER, *Congrès d'Heidelberg*, 1896.

- DE BEURMANN, *Soc. Franç. de Derm.*, juillet 1902, p. 688.
DOR, *Prov. Méd.*, juillet 1896.
DUMAS, Thèse de Lyon, 1916-1917.
EPPINGER, FALTA et RUDINGER, *Zeitschr. f. Kl. Med.*, Bd 66, 1908, p. 1.
ETIENNE, *Journ. de Physiol*, 1912, p. 108.
ETTERMANN, *Arch. für Exp. Path.*, Bd. 53, 1905, p. 96.
FEILCHENFEDD, *Med. Kl.*, 1910, n. 119.
FLÉCHER, *Zeitsch. f. Physiol. Chem*, Bd. 58, 1908, p. 189.
FRITSCH, Thèse Nancy, 1909.
HARRI, *Bioch. Zeitschr.*, Bd. 38, 1912, p. 23.
HARPLES, *Med. Rec.*, février 1902.
HOFFMANN, *Folia. Therapeut.*, avril 1907; *Munch. Mediz. Woch.*, 1907, n. 40.
JOHNSON, *Amer. Med. Journ.*, juillet 1901.
KAPLAN et BULLOWER, *Med. News*, 13 mai 1903.
KRAUS et HIRSCH, *Oppenheim. Handb.*, Bioch. III et IV, 2.
KYLE, *Ophtalmic Rec.*, 1898.
LANGE, *Munch. Mediz. Woch.*, 1903.
LANDOLT, *Centralbl. f. Prak. Augenh.*, novembre 1899.
LEGUEU, *Soc. de Chirurgie*, 26 novembre 1902.
LOW, *Biochem. Zeitschr.*, Bd. 85, 1917, p. 295.
LOUI, v. *Noordens Hdbch.*, Bd. 2, 1907.
LOUP (Fritz), Thèse de Genève, 1912.
MELTZER et Clara MELTZER-AUER, *Ctbl. Phys.* 18, 1904, p. 316; et 1904, p. 449; *Ctbl. Phys.*, Bd. 17, 1904, p. 651; *Americ. Journ. of Phys.*, 1904, p. 28 et 37.
NOLFBERG, *Woch. f. Ther. des Auges*, 1899.
PAULY, *Ber. d. D. Chem. Ges.*, Bd. 40 p. 30-96; Bd. 42, p. 484.
QUEST, *Zeitschr. f. Exp. Path.*, Bd. 5, p. 43.
ROLLET et CURTIL, *Revue génér. d'Opht.*, 30 novembre 1911.
SAINTON, *Journ. Méd. Franç.*, 15 novembre 1911.
SARIL, *Méd. Rec.*, 6 juin 1902.
SERGENT, *Journ. de Méd. et de Chirurg. prat.*, 25 octobre 1912.
SOMMERS, *Therapeutic Gazet.*, 15 décembre 1906.
STOLZ et FLÉCHER, *Pharmac. Journ.*, 16 mai 1908, p. 626; *Ber. d. D. Chem. Ges.*, Bd. 37, p. 41-49.
STRAUB, *Pflüger's. Arch.*, Bd. 135, 1910, p. 15.

TIFFENEAU, *Acad. des Sciences*, 12 juillet 1915, Thèse de Paris, 1910; *Paris Médical*, 1920, p. 390; *Soc. de Pharm. de Paris*, mars 1921.

VALUDE et DUCLOS, *Soc. Fr. d'Opht.*, 8 mai 1907.

VENTUROLI et GALLERANI, *Giornale di Farm. e Chim.*, t. 60, 1910, p. 97.

VIGNES, *Soc. Fr. d'Opht.*, mai 1908; *Press. Méd.*, 10 mai 1902.

WILENKO, *Bioch. Zeitschr.*, Bd. 42, 1912, p. 44.

ZÜLZER et MELTZER, *Berl. Kl. Woch.*, 1901, p. 28.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
CHAPITRE PREMIER. — Historique de l'adrénaline et introduction	9
CHAPITRE II. — Etude chimique	14
CHAPITRE III. — Pharmacodynamie	27
CHAPITRE IV. — Emploi thérapeutique de l'adrénaline.	65
OBSERVATIONS	74
CONCLUSIONS.	99
BIBLIOGRAPHIE	101

